

ZUR BIOLOGIE DER MÄUSETUMOREN.

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

VON

OSCAR HERTWIG UND HEINRICH POLL.

AUS DEN ABHANDLUNGEN DER KÖNIGL. PREUSS. AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
VOM JAHRE 1907.

MIT 2 TAFELN.

BERLIN 1907.

VERLAG DER KÖNIGL. AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

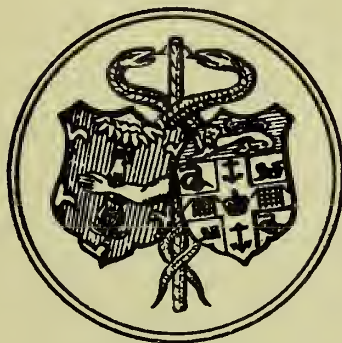
IN KOMMISSION BEI GEORG REIMER.



IMPERIAL

CANCER RESEARCH

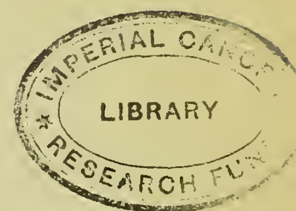
FUND



LIBRARY

ZUR BIOLOGIE DER MÄUSETUMOREN.

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN



VON

OSCAR HERTWIG UND HEINRICH POLL.

AUS DEN ABHANDLUNGEN DER KÖNIGL. PREUSS. AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN VOM JAHRE 1907.

MIT 2 TAFELN.

BERLIN 1907.

VERLAG DER KÖNIGL. AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

IN KOMMISSION BEI GEORG REIMER.

Gelesen in der Sitzung der phys.-math. Klasse am 6. Juni 1907.
Zum Druck eingereicht am 11. Juli, ausgegeben am 24. August 1907.

Einleitung.

Ein großer Fortschritt in dem Studium der bösartigen Geschwülste ist von Hanau und Morau, von Jensen und Borrel durch den Nachweis herbeigeführt worden, daß sich bei einigen Nagetieren, wie der Ratte und der Maus, spontan entstandene Neubildungen von den kranken auf gesunde Tiere durch viele Generationen hindurch übertragen lassen. Ihr Verdienst ist es, durch diese Entdeckungen die Untersuchung der Geschwülste dem Experiment zugänglich gemacht und zu einer Periode intensiver Forschung den Anstoß gegeben zu haben. Denn ihre Beobachtungen fielen in eine hierfür besonders empfängliche Zeit. Im Hinblick auf die überaus zahlreichen Verluste an Menschenleben, welche durch Erkrankungen an bösartigen Geschwülsten hervorgerufen werden, war die Aufmerksamkeit der staatlichen Behörden auf den Gegenstand gelenkt und das Bestreben wachgerufen worden, durch geeignete Maßnahmen der Ausbreitung des Krebses in ähnlicher Weise entgegenzuwirken, wie es auf dem Gebiete vieler Infektionskrankheiten durch bessere wissenschaftliche Erkenntnis ihres Wesens und ihrer Entstehung vielfach geglückt war. Infolgedessen wurden besondere Institute für Krebsforschung in wenigen Jahren ins Leben gerufen, in London der unter der Leitung von Bashford stehende Imperial cancer research fund, in Berlin die mit der Klinik von Exzellenz von Leyden verbundene wissenschaftliche Abteilung für Krebsforschung, in Frankfurt a. M. eine gleiche Abteilung an dem von Ehrlich geleiteten Institut für experimentelle Therapie, und im letzten Jahre das Krebsinstitut in Heidelberg. An allen diesen Orten, wie auch am »Institut Pasteur« wurde nun eines der am intensivsten und fast ausschließlich bearbeiteten Untersuchungsobjekte das übertragbare »Mäusekarzinom«. Wie groß infolgedessen bald die Nachfrage nach Mäusen wurde, die primär entstandene Tumoren besaßen, geht sehr deutlich daraus hervor, daß sie erheblich im Preise stiegen, desgleichen auch die zur Übertragung erforderlichen weißen Mäuse.

Von wissenschaftlichen Gesichtspunkten aus bieten nun aber die übertragbaren Mäusegeschwülste nicht nur ein pathologisches, ein klinisches und hygienisches, sondern auch in vieler Hinsicht ein allgemein biologisches Interesse dar. Denn bei der Infektion einer Maus mit der Geschwulst einer anderen handelt es sich um nichts anderes als um eine wirkliche Transplantation eines Gewebs- oder Organstückes von einem Tier auf ein anderes. Also ist auch für das Kapitel der Transplantation das experimentelle Studium der Mäusegeschwülste von besonderer Wichtigkeit.

Mit der Transplantation hängt aber weiter auch die Frage nach der Vita propria der Zellen und Gewebe zusammen, das heißt die Frage, wie lange Zeit und unter welchen Bedingungen Gewebs- und Organstücke, die vom lebenden Organismus abgetrennt und aseptisch aufbewahrt werden, noch leben können, trotzdem sie nicht mehr vom Blut- und Säftestrom durchspült und ernährt werden. Für das Studium des Überlebens von Organteilen sind die übertragbaren Geschwülste der Maus nach unsrer Ansicht sogar vorzüglich geeignete Objekte. Denn wenn aus Geschwulststückchen, die unter die Haut eingepflanzt sind, nach einigen Wochen an der Implantatstelle wieder Geschwülste entstehen, die dem Ausgangsmaterial in ihrer ganzen Struktur, überhaupt in jeder Beziehung gleichen, so läßt sich ihre Abstammung von übertragenen Tumorzellen nicht anzweifeln. Wohl aber sind solche Zweifel bei Transplantationen normaler Gewebe in vielen Fällen möglich und berechtigt. Zum Beispiel ist bei Übertragung von Epithelstückchen auf Hautwunden, wie es von den Chirurgen häufig geschieht, oft schwer zu entscheiden, ob die Überhäutung der Wundfläche mit Epithel von den übertragenen Stückchen oder von Epithelzellen herrührt, die sich auf der Lederhaut noch vereinzelt vorfinden oder in der Tiefe gelegenen Drüsenschläuchen angehören. Erhält doch auch die so ausgedehnte Wundfläche des Uterus ihren Epithelüberzug von den erhalten gebliebenen Resten der Glandulae uterinae her. Derartige Bedenken scheinen uns beim Experimentieren mit den echten, übertragbaren Geschwülsten ausgeschlossen.

Drittens haben die experimentellen Studien an Geschwülsten auch mancherlei Beziehungen zur Lehre von der Immunität; daher die meisten Forscher, welche sich mit unserm Gegenstand beschäftigen, auf dieselbe hier und dort eingehen; Ehrlich hat sogar auf Grund seiner Versuche

mit den Geschwülsten der Maus eine besondere Form der Immunität aufgestellt, welche er die atreptische oder die Atrepsie nennt.

Daß endlich das ungemein rasche Wachstum vieler Mäusegeschwülste von großem physiologischen Interesse ist, braucht kaum besonders hervorgehoben zu werden.

In allen diesen Beziehungen lag für uns ein Anreiz, uns auch im Biologischen Institut mit dem experimentellen Studium der Geschwülste der Maus mit besonderer Rücksicht auf allgemeine biologische Fragen zu beschäftigen. Die Untersuchungen wurden in den letzten Monaten des Jahres 1905 begonnen und bis jetzt ohne Unterbrechung fortgeführt. In dieser Zeit haben uns zehn Primärtumoren teils von der weißen, teils von der grauen Maus vorgelegen und sind zur Übertragung auf gesunde Tiere behufs experimenteller Klärung verschiedener biologischer Fragen verwandt worden.

Die Zahl der ausgeführten Transplantationen beläuft sich schon auf mehr als 1000. Wenn wir somit über ein ziemlich reichhaltiges Beobachtungsmaterial verfügen, so kann sich dasselbe allerdings mit den in noch größerem Maßstabe und mit viel reicheren Mitteln ausgeführten Versuchen von Ehrlich und Bashford nicht messen. Während dieselben manchen Versuch gleich mit 100 Tieren ausführten, haben wir dafür nur 20—30 benutzt. Vielleicht ist die Beschränkung in der Zahl in mancher Beziehung auch wieder von Vorteil gewesen; denn einmal ist es uns dadurch ermöglicht worden, jedes einzelne Versuchstier dauernd im Auge zu behalten und über jedes ein Protokoll, wie später noch genauer angegeben werden wird, bis zu seinem Tode zu führen. — Zweitens hat die geringere Zahl der Versuchstiere dem Diener ihre Wartung und Pflege und die Reinigung der Behälter erleichtert. Daher wir denn auch bei den Versuchen durch Erkrankung und Tod der Tiere nur geringe Verluste erlitten haben, solange die Tumoren noch nicht zu exzessiver Größe herangewachsen waren. Von diesem Zeitpunkt ab traten häufiger Verluste ein, weil die Haut ulzerierte und die Tumorträger durch Entkräftung oder Infektion mit Bakterien an der Geschwürsfläche zugrunde gingen; häufig aber wurden sie auch zu dieser Zeit von uns getötet und als Präparate aufgehoben.

Methode. Die Übertragung der Geschwülste von der kranken Maus auf gesunde Tiere kann nach drei verschiedenen Methoden ausgeführt werden.

Jensen, Ehrlich, Michaelis und andere haben die frei präparierte und abgetrennte Geschwulst in einem Porzellanmörser unter Zusatz einer steril gemachten physiologischen Kochsalzlösung zu einem Brei zerrieben und Portionen von ihm den Versuchstieren unter die Rückenhaut mit einer Pravazschen Spritze und einer groben Einstichkanüle gespritzt. Wie selbstverständlich, finden sich in diesem Brei viele zerstörte und abgestorbene Gewebselemente. Ein großer Teil des injizierten Materials muß daher resorbiert werden. Doch müssen auch lebende Bestandteile, wahrscheinlich in den gröberen Gewebsfetzen, trotz des wenig schonenden Eingriffs erhalten bleiben, da sich sonst die Entwicklung von Tumoren, die alle feineren histologischen Eigenschaften des Muttertumors wieder zeigen, nach unsrer Ansicht nicht würde erklären lassen. Wir haben uns dieser Methode auch mit Erfolg, aber nur vorübergehend bedient, da wir die Anwendung des dritten Verfahrens für rationeller und günstiger hielten.

Mit der zweiten Methode hat besonders Bashford gearbeitet. Er hat mit einer weiten Einstichkanüle kleine Stücke aus der Geschwulst ausgestochen und durch Einstich unter die Haut des gesunden Tieres gebracht.

Die dritte Methode ist vorzugsweise von uns geübt worden und kann als Transplantation von Geschwulststückchen auf chirurgischem Wege bezeichnet werden. Zunächst wurde bei den Versuchstieren die Hautstelle, an welcher implantiert werden sollte, von allen Haaren befreit dadurch, daß sie mit einer Paste von Schwefelbarium eingerieben wurde. Nach fünf Minuten etwa ließen sich die Haare an den Stellen, wo sie aus den Haartaschen austreten, mit Wasser abbürsten. Es wurde dadurch ein glattes Operationsfeld gewonnen, welches durch Abreiben mit Schwefeläther unmittelbar vor der Operation noch einmal desinfiziert wurde. Darauf wurde mit einem sterilen Messer die Haut auf 1 cm Länge gespalten und durch die Schnittöffnung wurden mit der Pinzette 2—4 Stückchen von der Größe eines Hirse- bis Pfefferkorns, welche mit der Scheere vom Tumor abgetrennt wurden, in eine Tasche des lockern Unterhautbindegewebes links und rechts von der Öffnung geschoben. Die Schnittwunde wurde dann mit einer Nadel mit steriler Seide zugenäht. Die Verheilung der Hautwunde geht bei der Maus gewöhnlich rasch und ohne Eiterung per primam intentionem vor sich.

Die Geschwulststückchen haben wir mit Absicht verschieden groß gewählt, um die Frage zu prüfen, ob größere oder kleinere Transplantate leichter anwachsen und wieder Geschwülste liefern. Zu dem Zwecke haben wir immer die größeren Stückchen auf der linken Körperhälfte, die kleineren auf der rechten unter die Rückenhaut gebracht. Wie schon jetzt gleich hervorgehoben sei, scheinen die Chancen des Gelingens im erstern Falle die bessern zu sein. Denn wir konnten feststellen, daß die Mehrzahl der Geschwülste sich auf der linken Körperseite entwickelte.

Von den zur Transplantation benutzten Tumoren wurden gewöhnlich kleine Stückchen behufs histologischer Untersuchung konserviert. Dies geschah auch, wenn es sich um verschiedene Generationen ein und desselben Tumors handelte, da es wichtig war, feststellen zu können, inwieweit bei häufiger Übertragung der ursprüngliche histologische Charakter gewahrt bleibt.

Es versteht sich von selbst, daß bei den Operationen die Regeln der chirurgischen Asepsis streng befolgt wurden, daß alle Instrumente und Gefäße durch Hitze sterilisiert und die Hände des Operateurs mit Marmorseife und Heißwasser gereinigt wurden. Die Transplantationen geschahen in dem seit einigen Jahren eingerichteten Operationszimmer des Instituts. Trotz dieser Vorsichtsmaßregeln und trotzdem in der großen Majorität der Fälle die transplantierten Stückchen sich entweder wieder zu Geschwülsten entwickelten oder glatt und spurlos in kurzer Zeit resorbiert wurden, kam es in einigen Fällen, namentlich bei Verpflanzung von Primärtumoren, nach einigen Tagen zu größeren Leukozytenansammlungen an der Stelle der Implantate, so daß diese sich nach 1—2 Wochen in erbsengroße käsige Knötchen umwandelten, die vorübergehend eine Geschwulstentwicklung vortäuschten, sich aber von einer solchen durch zwei Merkmale früh unterscheiden ließen. Einmal bildeten sie sich frühzeitiger aus, die Knötchen waren schon am Ende der ersten Woche zu fühlen, während die Geschwülste häufig erst nach 2—3 Wochen, wenn nicht später, bemerkbar wurden. Zweitens sind sie von geringerer Konsistenz bei der Palpation durch die Hautdecke und lassen sich weniger scharf von der Umgebung abgrenzen, während die sich entwickelnde Geschwulst, auch wenn sie nur von der Größe eines Hirsekorns ist, sich durch eine eigentümliche Härte, eine knorpelartige Konsistenz, auszeichnet und sich unter der Haut leicht verschieben läßt.

Einige Male war das Transplantat durch Anschneiden der die Rückenmuskulatur überziehenden Faszie unter diese eingepflanzt worden. In diesen Fällen war wegen der prallen Anspannung der darüber gelegenen Faszie und wegen der durch ihren Druck hervorgerufenen Behinderung im Wachstum der Tumor nicht verschiebbar und fühlte sich, wenn er noch die Größe einer Linse oder Erbse besaß, so hart an, daß er für eine Exostose an der Wirbelsäule oder am Kreuzbein gehalten werden konnte.

Um eine genaue und leichte Übersicht über das Untersuchungsmaterial zu ermöglichen, wurden die operierten Mäuse einzeln in ein Protokollbuch eingetragen und mit fortlaufenden Nummern von 1 bis 1000 und darüber versehen. Zweitens erhielten die zu den Versuchen verwandten Geschwülste je nach ihrer Abstammung oder Herkunft eine Bezeichnung durch einen großen Buchstaben des Alphabets, von A beginnend. Drittens wurden die verschiedenen Generationen von Geschwülsten, die sich durch sukzessive Transplantationen von einer Maus auf die andre vom Ausgangsmaterial züchten ließen, dadurch kenntlich gemacht, daß, je nachdem es sich um die zweite, dritte, zehnte Generation usw. handelte, eine römische Zahl als Exponent dem Buchstaben beigefügt wurde.

Die zu einer Versuchsreihe gehörenden Mäuse wurden in einem großen Zuchtglas, dessen Öffnung durch einen Deckel aus Draht fest zugeschlossen wurde, und welches die Bezeichnung des Protokollbuchs erhielt, gemeinsam zusammengehalten. In gewissen Zeitintervallen wurde jedes einzelne Tier der Versuchsreihe untersucht und der Befund in das Protokollbuch eingetragen. Wenn sich zum erstenmal die Entwicklung einer Geschwulst wahrnehmen ließ, erhielt das betreffende Tier sein besondres Erkennungszeichen, das im Protokoll ebenso wie Sitz, Zahl und Größe der Geschwülste notiert wurde.

Entweder wurde das rechte oder linke Ohr, oder beide zusammen oder die Hälfte des Schwanzes abgeschnitten. Bei weißen Mäusen wurden außerdem durch Pikrinsäure, die sich gut und lange Zeit auf dem weißen Haarpelz erhält, auf einzelnen Körperstellen gelbe Flecke angebracht, im Nacken, an der Schwanzwurzel, am rechten oder linken, vordern oder hintern Oberschenkel. Da sich für Farbenbezeichnungen die graue Maus weniger eignet, wurden bei ihr außer Ohren und Schwanz noch zwei Zehen, entweder an der linken oder rechten, an der vordern oder hintern Extremität, mit der Schere abgeschnitten. Die Zahl dieser Merkmale und

ihrer Kombinationen reichte zur Bezeichnung aus, weil ja die zu einem Versuch gehörigen Tiere in ihren besondern, mit Etiketten versehenen Behältern zusammensaßen. Somit konnte bei jedem gezeichneten Tiere das Wachstum der Geschwülste von ihrem ersten Auftreten an von Woche zu Woche oder von Monat zu Monat verfolgt und ins Protokollbuch eingetragen werden.

So ist, um ein Beispiel anzuführen, ein Versuch, der vorgenommen wurde, um von Tumor A die 12. Generation auf sechs weißen Mäusen zu züchten, im Protokollbuch aufgeführt als A XII Nr. 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005. Ein Tier Nr. 1003, welches am 29. Mai den Anfang eines Tumors zeigte, erhielt als Merkmal einen gelben Fleck in der Nackengegend und den Vermerk: »in der linken Seite des Rückens ein Tumor von Erbsengröße«. Am 11. Juni berichtet eine zweite Eintragung, daß der Tumor die Größe einer kleinen Kirsche erreicht und zu einer neuen Versuchsreihe, zur Transplantation auf A XIII Nr. 1046—1055, benutzt worden ist. Wenn ein Tier gestorben ist oder getötet wurde, so wurde ein bezüglicher Vermerk im Protokoll aufgenommen.

In bestimmten Zeiträumen wurden ältere Versuche abgeschlossen. Tiere mit größern Geschwülsten (Riesentumoren) wurden getötet, solche, bei denen die Transplantation ohne Erfolg geblieben war, wurden zu Versuchen nur dann wieder benutzt, wenn es galt zu prüfen, ob sie bei einer zweiten, dritten oder vierten Transplantation mit einer andern Generation des Tumors derselben Herkunft überhaupt Immunität gegen Geschwulstentwicklung zeigten. Andernfalls wurden sie ausrangiert und zu Transplantationsversuchen mit andern Tumorarten nicht wieder benutzt, da sie uns wegen der schon einmal stattgefundenen Infektion mit Geschwulstmasse kein einwandfreies Ausgangsmaterial zu bilden schienen.

In den seit Beginn der Untersuchung verflossenen anderthalb Jahren haben wir ein Arbeitsmaterial von elf Tumoren verschiedener Herkunft erhalten und mit den Buchstaben A, B, C, D, E[1], G, H, I, K, L, M bezeichnet. Dieselben unterscheiden sich in ihrer histologischen Struktur in einigen Fällen sehr wesentlich voneinander, worüber wir später noch genauere Angaben machen werden. Sie waren teils auf der grauen, teils auf der weißen Maus spontan entstanden.

[1] Der Buchstabe F diente uns zur Bezeichnung eines Rattentumors.

Bei der Verwertung der aus unsern Experimenten erhaltenen Ergebnisse haben wir es zu vermeiden gesucht, allgemeine Schlußfolgerungen problematischer Art aus ihnen zu ziehen. Hängt doch der Ausfall biologischer Experimente, und zumal der vorliegenden, von sehr vielen und zum Teil sehr komplizierten, unbekannten Faktoren ab, deren richtige Einschätzung meist ein Ding der Unmöglichkeit ist, von den besondern, uns unbekannten biologischen Eigenschaften sowohl jeder einzelnen, zum Experiment benutzten Geschwulst, als auch der Tiere, an welchen die Transplantation vorgenommen wird, und drittens von dem Geschick des Experimentators, von der von ihm benutzten Methode und ihrer nicht immer gleichmäßigen Handhabung. Alle diese Faktoren aber sind bis zu einem bestimmten Grade veränderliche. Denn jedes Tier und jede Geschwulst hat außer gewissen allgemeinen konstanten auch individuelle Eigenschaften, die den Ausfall des einzelnen Experiments mehr oder minder beeinflussen können.

Und hiervon abgesehen spricht bei jedem biologischen Experiment eine Kombination von Umständen mit, deren Einfluß man im gewöhnlichen Leben als Zufall bezeichnet. Wenn man z. B. einigen Versuchstieren sechs gleich große Stückchen einer Geschwulst unter die Rückenhaut an verschiedenen Stellen im Umkreis einer kleinen Schnittwunde implantiert, so wird man fast niemals beobachten, daß alle sechs Stücke wieder die Ausgangspunkte von Impfgeschwülsten werden. Bei diesem Tier entwickelt sich kein einziges, bei einem andern als seltene Ausnahme alle sechs, dort wieder eins, zwei oder drei usw., während die übrigen resorbiert werden. Wer vermöchte hier anzugeben, warum von den sechs Implantaten das eine sich entwickelt, das andre nicht, da sie sich doch anscheinend unter genau den gleichen Bedingungen befinden?

Aber sind denn die Bedingungen auch wirklich gleich? Sind die transplantierten Stückchen nicht verschiedenen Gegenden der Muttergeschwulst entnommen, sind sie nicht an verschiedenen Lokalitäten am Rücken eingepflanzt, sind bei ihrem Einführen unter die Haut mit der Pinzette nicht hier mehr, dort weniger Blutungen hervorgerufen worden, die das Einheilen erschweren oder erleichtern können? Da sich alle derartigen Verhältnisse der Kenntnis und der Herrschaft des Experimentators entziehen, müssen wir sagen, daß beim Ausfall verwickelter biologischer Experimente der Zufall oft in unberechenbarer Weise seine Rolle

spielt. Wenn aber in einer Versuchsreihe sich Zufälligkeiten häufen, was auch zuweilen wohl vorkommt, dann können wir geradezu von einem Zufallsergebnis des Experiments, welches natürlich wertlos ist, reden. Zufallsexperimente spielen aber zuweilen eine verhängnisvolle Rolle in der Literatur, solange sie in ihrem wahren Charakter nicht erkannt worden sind und als bare Münze angenommen werden.

Abgesehen von der richtigen Einschätzung zufälliger Faktoren legen wir dem positiven Ausfall eines Experiments einen höheren Grad von Sicherheit bei, als einem negativen Ergebnis. Denn wenn z. B. auch nur in einem einzigen Fall die Übertragung einer Geschwulst von einem Tier auf ein anderes wirklich gelungen ist, so wird dadurch — vorausgesetzt, daß kein Irrtum beim Experiment mit untergelaufen ist — die Übertragbarkeit der Geschwulst bewiesen. Das Gegenteil ist aber beim negativen Ausfall von einem einzigen Experiment nicht der Fall; aus ihm läßt sich nicht schließen, daß die Geschwulst nicht übertragbar sei. Denn der Mißerfolg kann durch Zufälligkeiten, d. h. durch uns unbekannte und unberechenbare Faktoren hervorgerufen sein. Wissen wir doch, daß bei übertragbaren Geschwülsten die Transplantationen doch nur zum größern oder kleinern Teil gelingen und daß ferner von vielen übertragenen Stückchen auch nur ein Bruchteil angeht.

Unsere Einschätzung des Wertes negativer Experimente scheint nun nicht ohne Bedeutung zu sein im Hinblick auf die in der Literatur des Mäusekarzinoms oft zutage tretende Ansicht, daß für das Gelingen der Transplantation ein sehr wichtiger Faktor der zum Versuch benutzte Mäusestamm sei. Mit weißen Mäusen, die aus Berlin, Frankfurt oder Paris abstammen, will man wesentlich andere Resultate erhalten haben, als mit solchen aus Kopenhagen. In vielen Schriften wird direkt ein Unterschied zwischen Kopenhagener, Berliner, Pariser, Frankfurter und norwegischen weißen Mäusen gemacht, als ob es sich um besondere lokale Rassen und örtliche Varietäten handelte, in welche die Varietät »weiße Maus« wieder zerfiele. Nach unsern, bei Berliner Händlern angestellten Ermittlungen ist in diesem Punkt große Vorsicht wohl am Platze. Seit Jahren ist die weiße Maus ein Handelsartikel geworden, von dessen Umsatz sich die wenigsten eine Vorstellung machen werden. Wie uns angegeben wird, sollen von hier jährlich gegen 50000—60000 Stück weißer Mäuse exportiert werden, wobei der hiesige Verbrauch nicht mit inbegriffen ist.

Der Versand geschieht hauptsächlich durch Händler, die ihre Ware erst wieder von verschiedenen kleinen Züchtern beziehen, in zahlreiche größere Städte, besonders nach Frankfurt, Halle, Stettin, Wien, vor einigen Jahren auch häufiger nach Kopenhagen. Was nun die »Berliner Mäuse« selber wieder betrifft, so sollen vor Jahren größere Quantitäten aus Italien bezogen worden sein.

Da nun über die Ware »Maus« kein Ursprungsnachweis für gewöhnlich beizubringen ist, auch über die Zucht kein Stammbaum wie in Pferdezüchtereien geführt wird, sind wir Experimentatoren über die Herkunft der von uns benutzten Tiere gewöhnlich ganz im unklaren. So könnte es der Zufall fügen, daß, was in diesen und jenen Experimenten als Kopenhagener und Frankfurter Mäuse bezeichnet wird, direkt oder indirekt von Berliner Mäusen abstammt und von Berliner Händlern geliefert ist, die ihre Tiere wieder von irgendwoher aus uns unkontrollierbaren Quellen bezogen haben.

Wir glaubten auch diese Mitteilung hier einfügen zu sollen, um zu zeigen, wie vorsichtig der Experimentator mit erklärenden Schlußfolgerungen aus negativ ausgefallenen Experimenten sein sollte. Aber auch beim positiven und daher entscheidenden Experiment sollte man nicht vergessen, daß, wenn es nur einmal gelungen ist, seine Beweiskraft nur solange besteht, als jeder Irrtum bei seiner Ausführung, wie schon oben hervorgehoben wurde, ausgeschlossen ist. So kann, um nur ein Beispiel anzuführen, bei Transplantationen an Mäusen ein Irrtum leicht unterlaufen, wenn mehrere Versuchsreihen wie gewöhnlich nebeneinander ausgeführt werden, und wenn bei der Wartung ein Tier durch Unachtsamkeit des Wärters in einen falschen Behälter gerät und zur Ursache eines positiven Ergebnisses wird. Eine wirkliche Sicherheit bietet daher nur das positive, sich öfters bestätigende Ergebnis von mehrfach ausgeführten Experimenten.

Dagegen braucht das negative Experiment, auch wenn es sich bei häufigem Wiederholen bestätigt, trotzdem noch kein entscheidendes zu sein. Denn der Mißerfolg kann in der angewandten Methode oder in der Nichtbeachtung eines kleinen Umstandes beruhen oder er kann in ein positives Ergebnis durch Einfügung besondrer Bedingungen in das Experiment umgewandelt werden. »Nichts ist daher schwieriger«, wie mit Recht Johannes Müller betont, »als der gültige, physiologische Versuch«.

Diese Gesichtspunkte glauben wir bei unsern Experimenten nicht außer acht gelassen zu haben. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse wollen wir in drei Kapiteln besprechen, deren jedes wieder in einige Unterabschnitte zerfällt:

I. Kapitel.

1. Verschiedenheiten bei der Transplantation von Primärtumoren und Impftumoren und die Verpflanzungsziffer (sogenannte Virulenz) der Geschwülste.
2. Immunität gegen Geschwülste. — Immuntiere. — Die Lehre von der Atrepsie.
3. Tumorwachstum.

II. Kapitel. Der Einfluß von Spezies- und Rassedifferenzen auf die Entwicklung von Impftumoren.

III. Kapitel. Erforschung der Vita propria der Gewebe durch Transplantation von Geschwülsten.

Auf die mikroskopische Untersuchung und Histologie der von uns studierten Tumoren beabsichtigen wir in einer zweiten Mitteilung noch näher einzugehen.

Kapitel I.

1. Primärtumoren, Impftumoren und ihre Verpflanzungsziffer.

Primärtumoren. Das Material der vorliegenden Versuche lieferten zehn Geschwulstmäuse: drei (B, H, I) graue Hausmäuse, sieben (C, D, E, G, K, L, M) weiße Mäuse. Den Tumor A erhielten wir durch die Liebenswürdigkeit des Hrn. Professor Dr. L. Michaelis, dem wir hierfür unseren besten Dank aussprechen, als Impftumor vierter Generation; er stammt von einer im Charitékrankenhause gefangenen weißen Maus her.

Die Beobachtungen sämtlicher Untersucher (Borrel, Ehrlich, Michaëlis, Bashford) stimmen in dem einen Punkt aufs genauste überein, daß es nur bei einem sehr geringen Bruchteile der spontan entstandenen Tumoren gelungen sei, sie durch Übertragung auf andre Mäuse weiterzuzüchten. So konnte Ehrlich (1906, S. 65) unter seinem großen Material von 94 Tumoren nur 11, also 12 Prozent[1], Bashford von 9 Geschwülsten 5, also 56 Prozent durch Verimpfung übertragen.

Diese Erfahrung bestätigten auch unsre Versuche. Von den Spontantumoren wurden neun zu Transplantationen verwandt: die Geschwülste B und H von der grauen, die Tumoren C, D, E, J, K, L, M von der weißen Spielart. Dabei erzielten wir lediglich bei C, H und M, also bei dem dritten Teile der Gesamtzahl, ein positives Impfergebnis.

Unser Prozentsatz erscheint im Vergleich mit den oben angeführten Zahlen Ehrlichs verhältnismäßig hoch. Daher könnte man vielleicht den Einwand erheben, daß die von uns verwandten Geschwülste keine Spontantumoren gewesen seien, da erfahrungsgemäß bei schon vorher durch Generationen fortgezüchteten Stämmen die Impfresultate günstiger ausfallen. Wir haben derartige Bedenken auch aufgeworfen, halten sie aber nach Prüfung der Sachlage für nicht gerechtfertigt.

---

[1] In einer Tabelle Ehrlichs (1906, S. 80) findet sich bei 15 Spontantumoren ein positiver Erfolg verzeichnet.

Die Tiere waren sämtlich erwachsene Weibchen und stammten aus verschiedenen Züchtereien, deren Besitzer von der Bedeutung dieser Tumormäuse keine Ahnung hatten. Bei der Untersuchung wurde sorgfältig darauf geachtet, daß der Sitz der Geschwulst mit den aus der Literatur bekannten Prädilektionsstellen übereinstimme: in der Tat fanden sie sich teils in der Gegend der Brustdrüse — K entleerte aus der Schnittfläche ein milchähnliches Sekret —, an der Schulter und an der Vulva. Nur einer — M — zeigte einen ungewöhnlichen Standort auf der Dorsalseite des Tieres in der Schultergegend bis zum Nacken hin. Nur dieses Exemplar, das aus einer andern Züchterei stammte, könnte vielleicht einen Zweifel an der Spontannatur der Geschwulst zulassen. Wie vorsichtig man indessen mit solchen Einwänden, die aus der Lokalisation des Tumors begründet werden, verfahren muß, zeigt am besten das Beispiel der grauen Geschwulstmaus H.

Mit absoluter Sicherheit ist hier jeder Einwurf auszuschließen: graue Mäuse werden erstens nicht als Handelsartikel gezüchtet, zweitens nur selten und unter Schwierigkeiten zur Überimpfung von Geschwülsten benutzt, drittens wurde sie von befreundeter Seite gefangen und kam tot in das Institut, wo sofort die Transplantation vorgenommen wurde. Hierbei zeigte sich, daß beide Geschwülste, die dies Tier aufwies, eine kleinere, erbsengroße rechts hinter der Körpermitte, eine kirschgroße weiter vorn links auch keine Spur von Beziehungen zur Milchdrüse erkennen ließen.

Das bessere Prozentverhältnis, das wir bei der Weiterzucht der Primärtumoren erzielt haben, könnte vielleicht auch aus der Eigenart der von uns benutzten Tumoren zu erklären sein; es ist zu erwägen, ob der Zufall gerade eine Reihe erfahrungsgemäß gut transplantabler Geschwülste unserm Institut zugeführt habe.

Die Tumoren C, H und M gehören sämtlich dem Typus des Carcinoma simplex alveolare (Apolant, 1906) an, bei H und M ist er nahezu in reiner Form entwickelt; beide unterscheiden sich indessen durch das bei H in reicher Ausbildung, bei M nur in geringem Grade vorhandene bindegewebige Stroma. Diese Geschwulstart scheint im allgemeinen der Überpflanzung in der Tat keine großen Schwierigkeiten entgegenzusetzen (Ehrlichs Stämme 5.7). Von beiden weicht der Tumor C insofern ab, als neben rein adenomatösen Partien große Abschnitte vorhanden sind, die die Geschwulst als Cystadenom mit ausgedehnten Hämorrhagien sowohl im

Stroma, als vor allem in den Alveolen charakterisieren. Von diesen stark hämorrhagischen Tumoren hebt Ehrlich (1906, S. 97) besonders hervor, daß sie »erfahrungsgemäß so gut wie niemals transplantabel« seien; an einer andern Stelle seiner Studien (S. 90) beziffert Ehrlich die Impfausbeute hämorrhagischer Geschwülste schätzungsweise auf $\frac{1}{5}$ Prozent; es scheinen in der Tat unter den Ehrlichschen mit positivem Erfolge überimpften Tumoren solche mit größeren und vielfachen Blutergüssen vollkommen zu fehlen, und auch uns mißlang die Überimpfung bei einem zweiten hämorrhagischen Tumor (L).

Es liegt der Gedanke nahe, als Ursache der guten Erfolge bei der Übertragung von Spontantumoren im allgemeinen die von uns geübte Methode der Verpflanzung kleiner Tumorstückchen zu betrachten, zumal wenn man die weit kleineren Versuchsreihen in Betracht zieht, die im Vergleich mit den großen Zahlen Bashfords und Ehrlichs, von uns zur Beobachtung verwandt wurden. Im einzelnen Falle ist die Entscheidung nur schwierig zu treffen: so wurde aber z. B. beim Tumor C mit der Transplantation in 2 : 5, mit der Emulsionsmethode nur in 2 : 10 Fällen ein positiver Impferfolg erzielt.

Von den Geschwülsten bei grauen Mäusen war es eine besondere Enttäuschung, den Tumor B nicht zu weiteren Versuchen durch Überimpfung erhalten zu können. Er stammte aus derselben Quelle wie die Geschwulstmaus H und stellte sich als kleinapfelgroßer Tumor an der rechten Seite des Vorderkörpers dar. Die rechte vordre Extremität war in die Geschwulst mit einbezogen. Im ganzen fühlte sie sich hart an, war gegen die Unterlage nicht verschieblich, wohl aber war die Haut an den Grenzen verschiebbar. Fluktuation war nicht festzustellen. Bei der histiologischen Untersuchung ergab sich, daß hier eine Geschwulst mit starker Verhornung vorlag, wie solche ähnlich von Hanau, Haaland und Bashford bei Ratten und Mäusen gefunden wurden, im übrigen indessen nur als große Seltenheit unter den Nagertumoren vorkommen. Während es Hanau gelungen war, diese Tumoren durch Überimpfung in die Bauchhöhle fortzupflanzen, ging in unsern Versuchen dieser interessante Tumor nicht an, weder bei weißen noch bei grauen Mäusen: allerdings kam bei diesem ersten von uns überpflanzten Primärtumor nur die Emulsionsmethode zur Anwendung, und es erscheint nicht undenkbar, daß bei dem damals von uns noch nicht geübten Transplantationsverfahren ein besseres Resultat hätte erzielt werden können.

Von den übrigen erfolglos überpflanzten Primärtumoren waren nach der Klassifikation und Beschreibung von Apolant (1906): D und I ein papilläres Adenom, K ein Cystadenom, G und L Cystadenome mit ausgesprochenem Übergange zum Carcinoma simplex, das bei L sehr stark hämorrhagischen Charakter aufwies, E und M ein Carcinoma simplex.

Einige Versuche, den Primärtumor K durch Verimpfen auf schon tumorkranke (A) Mäuse zu besserem Angehen zu bringen, schlugen sämtlich fehl.

Verpflanzungsziffer der Spontantumoren.

Alle Beobachter, die große Versuchsreihen angestellt haben, stimmen in dem Punkte überein, daß die Spontantumoren bei der ersten Übertragung auf andere Mäuse sich als sehr schwer transplantabel zu erweisen pflegen. So bemerkt Ehrlich (1906, S. 80), daß von den in Betracht kommenden Einzelimpfungen mit Primärgeschwülsten nur 2.8 Prozent positiv ausfielen, von 1504 nur 41. Aus den Angaben von Bashford (1905, S. 19) läßt sich unter Abzug aller vorzeitig verstorbenen Versuchstiere die Summe von 9 Transplantationserfolgen bei 551 Tieren, d. h. bei 1.6 Prozent, berechnen. In einer späteren Arbeit (1907, S. 169) beziffert Bashford seine Impfausbeute auf 3.2 Prozent (72 Tumoren bei 2278 geimpften Mäusen).

Für die Überpflanzungsversuche, die wir mit den 9 Spontangeschwülsten machten, wurden im ganzen 220 Tiere verwandt: von ihnen bekamen 7, d. h. 3.2 Prozent, einen Tumor. Diese Zahl übertrifft aus nicht weiter auffindbaren Gründen — wofern man nicht mit der Methodik rechnen will — die erste Angabe Bashfords um 50 Prozent, stimmt dagegen mit der zweiten und der Ziffer von Ehrlich innerhalb der Fehlergrenzen vorzüglich überein, ein Beweis dafür, daß ein Ergebnis, welches durch genaue Betrachtung verhältnismäßig weniger Versuche gewonnen worden ist, durch gewaltige Steigerung der Versuchszahlen nicht mehr wesentlich modifiziert wird.

Bei der Analyse der Einzelergebnisse erhält man etwa folgendes Bild. Unter den Versuchen von Ehrlich (1906, S. 80) finden sich Primärgeschwülste mit sehr stark wechselnden Ausbeutezahlen: in seiner Tabelle führt er neben solchen mit nur 2 Prozent positiven Impferfolgen mehrere Stämme mit 50 Prozent günstiger Ergebnisse auf. Der Durchschnitt der Ausbeute läßt sich auf etwa 16 Prozent berechnen. Weit geringer sind

die entsprechenden Zahlen bei Bashford[1]: das Minimum liegt bei 0.6 Prozent, das Maximum bei 20 Prozent, der Durchschnitt der hier berücksichtigten Versuche bei 4.1 Prozent. Es ist zu bemerken, daß bei der Ausrechnung der Prozentzahlen stets die bei dem englischen Beobachter ungemein große Mäusesterblichkeit in der ersten Zeit nach der Übertragung mit in Anrechnung gebracht wurde. Diese Verlustziffern sind so hoch, wie sie bei uns niemals auch nur annähernd vorkamen; wenn der Berechnung, wie dies bei uns stets geschehen konnte, die Totalsumme aller benutzten Tiere zugrunde gelegt worden wäre, so würden bei den Versuchen Bashfords beträchtlich kleinere Prozentzahlen resultieren.

Beachtet man indessen diesen Umstand, so schließen sich im ganzen unsere Versuchsergebnisse an die der englischen Autoren gut an, besser als an die Prozentziffern bei Ehrlich. Die Ausbeute beträgt bei Tumor M 10 Prozent, bei C 8.9 Prozent, bei H 3.3 Prozent, im Mittel 7.4 Prozent. Die Riesenzahlen Bashfords — es kamen in manchen Versuchen über 200 Mäuse zur Impfung — haben also, wie man sieht, nicht zu besseren Resultaten geführt, als die gewissenhafte Beobachtung relativ kleiner Untersuchungsreihen.

Verpflanzungsziffer der Impftumoren.

Es ist das unbestreitbare Verdienst der Ehrlichschen Studien, mit großem Nachdruck auf die Unterschiede hingewiesen zu haben, die im Punkte der Übertragbarkeit zwischen Spontantumoren und den durch fortgesetzte Überimpfungen gewonnenen Impftumoren besteht. Es ist bei vielen Mäusegeschwülsten eine wesentliche Steigerung der Verpflanzungsziffer, des prozentualen Verhältnisses der positiven Transplantationsergebnisse zur Anzahl der verwandten Versuchstiere festzustellen. Bashford (1906, 1907, S. 174) hat durch eine Unsumme von Versuchen mit dem Jensenschen Tumor, der ihm zu diesen Beobachtungen diente, eine Art Gesetzmäßigkeit ermittelt: es steigt die Ausbeute an positiven Übertragungen langsam bis zu einem Maximum, zuweilen bis auf 100 Prozent an, um sodann rapide zu einem bedeutend niedrigeren Grade abzufallen. Hieran schließt sich wieder ein Ansteigen

[1] Die Zahlen beziehen sich auf verstreute Angaben Bashfords und seiner Mitarbeiter an verschiedenen Stellen ihrer Arbeiten. Tumor II (2 : 57 = 3.5 Prozent), III (3 : 27 = 11 Prozent), IV (1 : 12 = 8.4 Prozent), V (1 : 176 = 0.6 Prozent), VI (2 : 125 = 1.6 Prozent), aus 1905, S. 19; Tumor VII (1 : 12 = 8.4 Prozent), XIX (15 : 175 = 20 Prozent), aus 1906, S. 219; Tumor XXX (1 : 72 = 1.4 Prozent), XXXII (4 : 156 = 2.6 Prozent), XXXIII (3 : 97 = 3.1 Prozent), aus 1907, S. 170. Eine tabellarische Zusammenstellung der gesamten Versuche war uns nicht zugänglich.

der »Verpflanzungsziffer«, und so kommt eine Art regelmäßigen Wechsels zwischen »guten« und »schlechten« Versuchsreihen zustande. Mit Recht ist diese Erscheinung für das theoretische und praktische Studium der Mäusegeschwülste als ein überaus bedeutsames Charakteristikum zu bezeichnen.

Die beifolgenden Tabellen und Kurven erläutern in übersichtlicher Weise, wie sich bei unsern Versuchen die Ausbeute bei den fortgezüchteten Geschwulstgenerationen verhielt: sowohl die Beobachtungen Ehrlichs wie Bashfords finden in den vorliegenden Beobachtungsreihen, so klein sie im Vergleiche mit den Zahlen der genannten Autoren sein mögen, ihre volle Bestätigung.

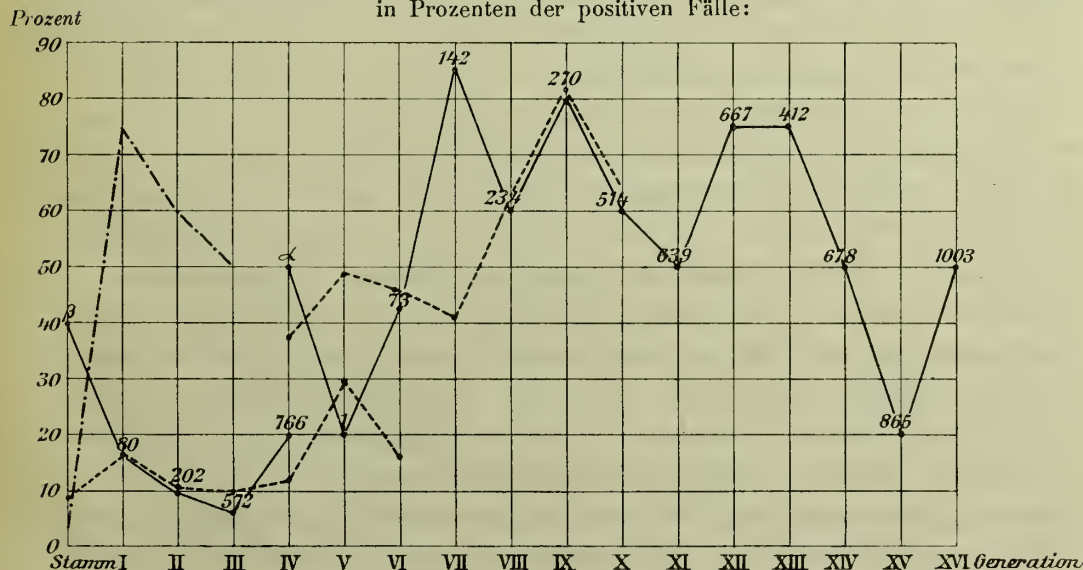
Die Tabelle der Verpflanzungsziffern (S. 71—73) gibt zugleich ein, wenn auch nicht erschöpfendes Bild der insgesamt angestellten Versuche. Sie enthält in der Rubrik Bemerkungen einige Angaben über die Versuchsart: Em. bedeutet einen Emulsionsversuch, Tr. eine Verpflanzung von Tumorstückchen. Die Zusätze w. und gr. beziehen sich auf die Spielart der Maus. Die Angabe der Versuchsziffern diente zur Orientierung darüber, aus welchen Beobachtungssummen jedesmal die Prozentzahl berechnet wurde.

Impfausbeute bei Überpflanzung

der Tumoren A (obere Kurven, Generation IV—XVI),
C (untere Kurven, Generation 0—VI),
H (Strichpunktkurve, Generation 0—III),

1. nach dem Gesamtergebnis sämtlicher Impfungen gleicher Generation (punktierte Kurven),
2. nach den Einzelergebnissen bei der Weiterzüchtung des Tumors (ausgezogene Kurven)

in Prozenten der positiven Fälle:



Die Kurve der Verpflanzungsziffern gibt die A-Generationen erst von dem Punkte an wieder, zu dem sie als Impfgeschwulst vierter Generation in unsere Hände gelangte. Über den Beginn der Kurve stehen uns keine Angaben zur Verfügung.

Die Geschwülste H und A bewegen sich in einer ganz anderen Höhenlage als der Tumor C; insofern rechtfertigt sich die Angabe von Ehrlich, daß die hämorrhagischen Typen im allgemeinen schwerer angehen, als die nicht hämorrhagischen. Es ist auffallend, zu sehen, wie dieser C-Tumor nur einmal (C V 894) die Verpflanzungsziffer 50 erreicht, im allgemeinen aber weit unter ihr zurückbleibt. Während nun die Einzelausbeuten von C ein durch Wechselfälle bedingtes, unregelmäßiges Verhalten aufweisen, zeigt die Kurve des Gesamtdurchschnitts der positiven Fälle ein langsames, aber stetiges Anwachsen von 9 Prozent bis auf 30 Prozent, dem sich augenblicklich ein langsames Abfallen anzuschließen scheint.

Dieser Wechsel im Ansteigen und Abfallen ist sogar schon in der kurzen H-Kurve angedeutet und wird vor allem in dem wiedergegebenen Abschnitte der A-Kurve offenbar, hier sowohl im Gesamtdurchschnitte, als auch besonders in den Einzelergebnissen. Nicht von Generation zu Generation vollzieht sich der Umschwung, sondern meist stufenweise. Hierbei ist für den Vergleich mit den Daten der englischen Beobachter zu bemerken, daß die Kurven auf ganz andere Weise zustande gekommen sind, als die weit komplizierteren Darstellungen bei Bashford (1906), dessen Kurvenpunkte nicht einzelnen Versuchsreihen, wie bei uns, sondern Gesamtergebnissen vieler Versuche entsprechen.

Über die Ursachen dieser seltsamen Schwankungen in der Übertragbarkeit kann etwas bestimmtes kaum ausgesagt werden: gewiß kommen zu einem großen Teile die Auswahl des Tumors nach Schnelligkeit seines individuellen Wachstums, die Auswahl des zum Versuche benutzten Tumorstückchens nach dem Gehalte an gesundem oder bereits degeneriertem Tumorgewebe, weiter die Faktoren der Methodik, die Auswahl des Transplantationsortes, endlich das ganz unübersehbare Moment der Disposition der Versuchstiere in Betracht. Nach den von Bashford und seinen Mitarbeitern angestellten Versuchen, die im wesentlichen das gleiche Ergebnis wie unsere, mit einer anderen Transplantationsmethode ausgeführten Experimente geliefert haben, darf aber die Vermutung ausgesprochen werden, daß dieses Schwanken in der Verpflanzungsziffer in aufeinanderfolgenden

Impfgenerationen in irgendwelchen, vorläufig noch unbekannten, biologischen Eigentümlichkeiten der Mäusegeschwülste seinen zureichenden Grund haben muß. Mit vollem Rechte bemerkt Bashford (1906, S. 222), von welch weittragender Bedeutung die Erkenntnis dieser »zyklischen« Prozesse für jeden sein muß, der aus der Beeinflussung der Wachstumserscheinungen durch irgendwelche experimentellen Maßnahmen therapeutische Schlußfolgerungen zu ziehen wagen sollte.

2. Immunität (Immuntiere und Atrepsie).

a) Immuntiere.

Im Gegensatze zu seinen Vorgängern, die eine Immunität der Impftiere gegen die Mäusetumoren durch Vorbehandlung mit chemisch abgetötetem Geschwulstgewebe zu erreichen versucht hatten, schlug Ehrlich einen anderen Weg ein: er impfte Tiere, denen die Emulsion eines schlecht angehenden Tumors, etwa einer Spontangeschwulst oder eines hämorrhagischen Tumors, ergebnislos injiziert worden war, mit Material von anderen gut übertragbaren Tumoren nach. Er beobachtete dabei, daß die so behandelten Mäuse zum großen Teile immun waren, und daß sich diese Immunität durch wiederholte Impfungen steigern ließ, dergestalt, daß nach der letzten, vierten Impfung von 95 Versuchstieren nur noch zwei, streng genommen nur eins eine Geschwulst bekam, während die Kontrollen 114mal positiv und nur 21mal negativ ausfielen.

Nach Ehrlichs Vorgang haben auch wir eine Anzahl von Mehrfachtransplantationen in Zwischenräumen von 1 bis 32 Wochen angestellt und die hierbei negativ reagierenden Tiere — Immuntiere, wie wir sie nannten — zum Studium der Frage der hier vorliegenden Art und Form der Giftfestigkeit verwandt.

Eine Übersicht der zu diesem Zwecke angestellten Versuche ist in der beistehenden Tabelle enthalten. Zur Beurteilung des Versuchswertes ist in den letzten vier Spalten die Verpflanzungsziffer der zum Experiment benutzten Tumoren (vgl. die im Anhange beigegebene Tabelle der Verpflanzungsziffern) hinzugefügt worden.

Im einzelnen ergibt sich aus der zusammenfassenden Betrachtung sämtlicher Doppelversuche, daß, wenn die erste Transplantation negativ ausfällt, auch die zweite in 90.9 Prozent der Fälle ein negatives

Bezeichnung	Erste Transplantation mit	Intervall Tage	Zweite Transplantation mit	Intervall Tage	Dritte Transplantation mit	Intervall Tage	Vierte Transplantation mit	Ergebnis der 1. Transplantation	2.	3.	4.	Verpflanzungsziffer der Tumoren für die 1. Transplantation	2.	3.	4.
A II 118	A I 9	102	A IV 234					—	+[1]			80	60		
A II 120	A I 9 Em.	143	A V 270					—	—			33	80		
A II 121	»	»	»					—	+			»	»		
A III 139	A II 73 Em.	159	»					—	—			43	»		
A III 140	»	»	»					—	—			»	»		
A IV 381	A III 255 Em.	7	A IV 269					—	—			30	60		
A IV 382	»	»	»					—	+			»	»		
A II 74	A I 1 Em.	144	A V 270	35	A VI 514			—	—	—		20	80	80	
A II 75	»	»	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A II 76	»	101	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A II 117	A I 9	49	A IV 234	75	»			—	—	—		80	60	100	
A IV 235	A III 142	»	»	41	A V 270			—	—	—		85.7	»	80	
A IV 236	»	»	»	223	A IV 371			—	—	+		»	»	»	
A III 253	A II 156	29	»	41	A V 270			—	—	—		70	»	»	
A III 258	»	»	»	»	»			—	—	+		»	»	»	
A III 260	»	»	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A V 263	A IV 234	34	A V 266	189	A IV 371			—	—	—		60	80	100	
A V 264	»	»	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A V 267	»	»	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A V 268	»	»	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A IV 387	A III 255 Em.	7	A IV 269	137	A IV 531			—	—	—		30	60	25	
A IV 389	»	»	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A IV 390	»	»	»	»	»			—	—	—		»	»	»	
A IV 240	A III 142	49	A IV 234	41	A V 270	182	A IV 371	—	—	—	—	85.7	60	80	100
A IV 388	A VI 255 Em.	7	A IV 269	137	A IV 531	61	A IV 371	—	—	—	—	30	60	25	100
A IV 392	»	15	A V 266	33	A VI 512	85	A IV 531	—	—	—	—	»	80	80	25
A IV 394	»	»	»	»	»	»	»	—	—	—	—	»	»	»	»
A IV 395	»	»	»	»	»	»	»	—	—	—	—	»	»	»	»
A IV 396	»	»	»	»	»	»	»	—	—	—	—	»	»	»	»
A IV 397	»	»	»	»	»	»	»	—	—	—	—	»	»	»	»
A IV 398	»	»	»	»	»	»	»	—	—	—	—	»	»	»	»
A IV 399	»	»	»	»	»	»	»	—	—	—	—	»	»	»	»
A IV 393	»	»	»	128	»	31	A IV 371	—	—	—	—	»	»	»	100

Ergebnis zeitigt. Unter 33 Fällen trat 3mal eine Tumorbildung ein. Das Wachstum dieser Tumoren ist dabei zuweilen deutlich verlangsamt; in einem Falle konnte eine Latenzzeit beobachtet werden, die die Frist um ein beträchtliches übertraf, in der A IV 234 bei den Kontrollmäusen zu wohl erkennbarer Geschwulstbildung führte.

[1] Die Geschwulst erschien mit einer Latenzzeit.

Von den 2 mal ohne Erfolg behandelten Tieren wurden 26 einer dritten Transplantation unterzogen, und zwar durchgehends mit gut transplantablem Materiale (Verpflanzungsziffer 60—80). Nur in zwei Fällen kamen noch Geschwülste zur Entwicklung. Es kann demnach gesagt werden, daß, wenn die beiden ersten Transplantationen negativ verlaufen, auch die dritte, und zwar in 92.3 Prozent der Fälle negativ ausfällt.

Noch eine vierte Transplantation wurde ausgeführt, zum Teil allerdings mit nicht ausreichend übertragbaren Geschwülsten (25 Prozent Verpflanzungsziffer), zum Teil aber auch mit sehr gut angehendem Tumormateriale (100 Prozent): keine von den 10 Versuchsmäusen bekam einen Tumor. Aus dem erwähnten Grunde ist die geringe Steigerung von 91 und 92 Prozent auf 100 Prozent negativer Ergebnisse nicht sehr hoch anzuschlagen.

Wie sind diese Versuche zu deuten?

Bevor auf die Beantwortung der Frage näher eingegangen werden kann, müssen die Faktoren einer näheren Prüfung unterzogen werden, von denen eine Variation des Erfolges bei Mehrfachversuchen abhängen kann; es sind dies:

1. die Methode der Vorbehandlung,
2. die Intervalle zwischen den Transplantationen,
3. die verschiedene Übertragbarkeit der zur Verpflanzung verwandten Tumoren.

Von Ehrlich ist bei seinen Versuchen die Injektion einer Aufschwemmung von zerriebener Tumormasse benutzt worden. In den vorliegenden Versuchen kam dagegen das oben beschriebene Transplantationsverfahren zur Anwendung. Es ist nicht ohne weiteres zu ersehen, ob nicht in der Überschwemmung des Mäuseorganismus mit einer leicht verteilbaren Emulsion, deren kleine Teilchen möglicherweise weithin im Körper verschleppt, vielleicht auch schneller und vollständiger resorbiert werden können, ein Moment liegt, das die physiologische Reaktion gegen das eingeführte Material beschleunigen und intensiver gestalten kann, als das relativ viel schwerer zugängliche, massigere Depot eines zusammenhängenden Gewebestücks an einer oder wenigen Stellen des Unterhautbindegewebes.

Zur Kontrolle dieses Faktors wurde daher teils Emulsions- teils Transplantationsvorbehandlung von uns ausgeführt, ohne daß sich ein wesentlicher Unterschied im Nachimpfungserfolge bei den beiden Versuchsreihen ergeben hätte.

Das Zeitintervall, das wir zwischen der ersten und zweiten Transplantation vergehen ließen, schwankte zwischen einer und 21—23 Wochen.

Intervall Tage	Zweite Transplantation nach negativer erster +	–
7	1	5
15		8
29—34		7
49		3
101, 102	1	1
143—159	1	5

Ein positiver Fall kam demnach schon bei einem Intervall von nur einer Woche zur Beobachtung, später allerdings erst wieder, nachdem etwa $3\frac{1}{2}$—5 Monate vergangen waren.

Der Zwischenraum, der zweite und dritte Transplantation trennte, bewegt sich in den Grenzen von 1 bis 7 Monaten.

Intervall Tage	Dritte Transplantation nach negativer erster und zweiter +	–
33—189	1	24
223	1	

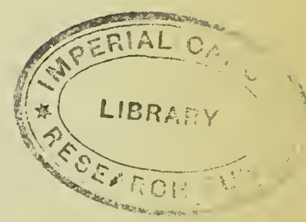
Demnach war ein positives Ergebnis bei sechswöchigem, eines bei siebenmonatelangem Zwischenraum festzustellen.

Aus diesen Zusammenstellungen geht hervor, daß im wesentlichen der Zeitraum zwischen den Transplantationen keine Rolle spielt; man müßte denn gerade annehmen, daß in einem Falle das Intervall von einer Woche noch nicht genügt hätte, um die Immunität hervorzurufen, daß anderseits nach drei Monaten in einigen wenigen Fällen die Giftfestigkeit bereits wieder geschwunden ist. Vor der theoretischen Bewertung dieser Einzelfälle kann man sich indessen nicht energisch genug hüten, und so lautet denn der vorsichtigere Schluß aus den angeführten Versuchsergebnissen, daß der zeitliche Zwischenraum zwischen den einzelnen Tumorübertragungen ohne sichtbaren Einfluß auf die Empfänglichkeit der Tiere gegen eine folgende Überpflanzung ist.

Der dritte Punkt betraf die Variationen der Verpflanzungsziffern bei den zur Vorbehandlung benutzten Geschwülsten.

Bei der Unsicherheit, die trotz sorgfältigster Beobachtung und Ausführung aller Transplantationen immerhin betreffs des zu erwartenden Erfolges besteht, ist von einer weitgehenden Einteilung der Geschwülste nach ihrer Verpflanzungsziffer abgesehen worden; mit um so größerer Sicherheit kann man aber von Geschwülsten mit sehr geringer Ausbeute (d) bis zu 40 Prozent, mit mittlerer Ausbeute (m) um 50 Prozent, und mit großer Ausbeute (f) über 60 Prozent reden. Ordnet man nach diesem einfachen Gesichtspunkte die Experimente, so erhält man folgende Tabelle:

Erste Transplantation mit einem	Zweite Transplantation mit einem	Ergebnis der zweiten Transplantation +	Ergebnis der zweiten Transplantation —
d-Tumor	f-Tumor	2	17
m-Tumor	f-Tumor		2
f-Tumor	f-Tumor	1	11



Innerhalb des Rahmens der Versuchsfehler — die Differenz beträgt 2 Prozent — ist es also gleichgültig, ob man mit einem starken oder schwachen Tumor vorbehandelt; dies stimmt auch mit der Angabe von Ehrlich überein, daß die Spontantumoren mit ihrer Verpflanzungsziffer von etwa 2 Prozent oder ihre hämorrhagischen Geschwülste mit einer solchen von $\frac{1}{5}$ Prozent den immunisatorischen Effekt sehr deutlich erkennen lassen.

Eine dritte Transplantation mit einer gut transplantablen Geschwulst bedingt nahezu in gleicher Weise das Auftreten vereinzelter positiver Erfolge, mag nun die Vorbehandlung mit einem Tumor von geringerer oder größerer Verpflanzungsziffer erfolgt sein.

Erste Transplantation mit	Zweite Transplantation mit	Dritte Transplantation mit	Ergebnis der dritten Transplantation +	Ergebnis der dritten Transplantation —
f	f	f	2	9
d	f	f		11
d	f	d		4

Das Resultat der letzten Zeile kann natürlich nicht überraschen, auffallend dagegen erscheint es immerhin, daß gerade bei zweimaliger erfolgter Behandlung mit einem gut angehenden Tumor die dritte Übertragung haftete, dagegen bei dem Parallelversuch mit einer gleichfalls

erfolglosen einmaligen schwachen und einmaligen starken Vorimpfung negativ verlief.

Das Ergebnis der zum viertenmal ausgeführten Transplantation bedarf nach den Angaben der Tabelle keiner weiteren Erläuterung.

Kehren wir nunmehr zu der eingangs gestellten Frage zurück, welche Bedeutung denn der Vorbehandlung zukomme, so treten Zweifel daran auf, ob denn wirklich diese Maßnahmen geeignet sind, einen immunisatorischen Effekt zu erreichen. Bekanntlich ist es für keinen Immunisationsversuch völlig bedeutungslos, in welcher Weise man das »Gift« dem Körper einverleibt. Zweitens besteht oft ein wesentlicher Zusammenhang zwischen Stärke und Eintritt der Giftfestigkeit, je nachdem die Immunisierungsdosen einmal oder mehreremal, und in welchen Zeiträumen sie dem Körper zugeführt werden. Drittens aber hängt die Erreichung des erstrebten Zieles wesentlich von der Stärke des eingeführten Giftes ab.

In den vorliegenden Versuchen haben sich aber alle diese Faktoren als unwesentlich für den »Immunisationserfolg« herausgestellt: die Quote der nicht erkrankenden Tiere ist durch ein-, zwei-, dreimalige Transplantation nicht deutlich zu steigern, sie schwankt zwischen 90 und 100 Prozent, sie ist in weiten Grenzen von der Art der Zuführung und von der Beschaffenheit des transplantierten Tumors unabhängig.

Von diesem Gesichtspunkt aus erscheint es fraglich, ob nicht der Ehrlich'schen Deutung dieser Versuchsergebnisse eine andere entgegengestellt werden muß. Alle die berührten Tatsachen verlieren jegliches auffallende Merkmal, wenn man annimmt, daß es sich bei diesen Mehrfachübertragungen nicht um eine künstlich hergestellte, sondern um eine natürliche, angeborene Giftfestigkeit der erfolglos behandelten Tiere handele, wie dies auch jüngst L. Michaelis (1907) ausgeführt hat. Es würde sich somit bei der geschilderten Versuchsanordnung nicht um eine Herstellung von Immunität, sondern um eine Art künstlicher Selektion, eine Auslese der von vornherein nicht empfänglichen Mäuse aus der Masse der übrigen handeln. Ist dies der Fall, dann kann man allerdings die Mäuse sowohl eine Woche wie ein halbes Jahr nach der ersten Transplantation aufs neue impfen, dann kann man sowohl einen schwachen wie einen stark angehenden Tumor zur Verpflanzung benutzen, den Organismus mit Impfstoff überschwemmen oder ihn an eine Stelle deponieren, ohne daß alle diese verschiedenartigen Behandlungsweisen auf

das von Natur nicht empfängliche Tier verschieden wirken müßten. Wie es eine angeborne Disposition für die Überpflanzung von Gewebeteilen gibt, so ist auch eine Refraktion gegen die Einführung fremdartigen Gewebes nicht unwahrscheinlich.

b) Prüfung der Lehre von der atreptischen Immunität durch zu verschiedenen Zeiten vorgenommene Transplantationen. (Sukcedane Transplantation).

Von Ehrlich ist aus einer Anzahl seiner zahlreichen Versuche der Schluß gezogen worden, daß das Vorhandensein eines oder mehrerer Geschwülste den mit ihnen behafteten Tieren einen gewissen Grad von Immunität gegen eine später erfolgende Übertragung von Tumorstückchen gewährt. Zur Prüfung auch dieser Frage, welche zur Lehre von der Immunität in naher Beziehung steht, wurden einige verschieden variierte Versuche ausgeführt. Es wurden weißen Mäusen, bei denen die erste Implantation von Tumor A erfolgreich gewesen war, teils nach kürzerer, teils nach längerer Pause abermals einige Geschwulststückchen unter die Haut transplantiert, an einer entfernt gelegenen Körperstelle, so daß Verwechslungen mit dem ersten Versuch ausgeschlossen waren.

Erster Versuch.

Am 4. Mai wurden neun krebskranke Mäuse (A II Nr. 113, A IV Nr. 237, A III 251. 252. 254. 255. 256. 257. 259), die im hinteren Teil des Rumpfes unter der Rückenhaut größere oder kleinere Geschwülste besaßen, zum zweitenmal geimpft, und zwar wurden jetzt zwei Stückchen links und rechts unter der Nackenhaut eingepflanzt. Der hierzu benutzte Tumor A IV Nr. 234 besaß eine Verpflanzungsziffer von 60 Prozent, wie durch eine Kontrollimpfung von zehn Mäusen (A V Nr. 261—270) ermittelt wurde. Zwei von den neun Tieren besaßen am Rücken zwei mächtige Tumoren, da bei ihnen die erste Implantation schon vor mehreren Monaten erfolgt war, bei dem einen (A II Nr. 113) am 22. Januar, bei dem anderen (A IV Nr. 237) am 16. März. Bei beiden entwickelten sich die am 4. Mai eingepflanzten Stückchen in der Nackengegend und konnten schon am 16. Mai durch Palpation als harte linsen- und pfefferkorngroße Knötchen nachgewiesen werden. Die Sektion, die bei der ersten Maus am 24. Mai, bei der zweiten

am 21. Mai vorgenommen wurde, bestätigte die Richtigkeit der Diagnose und lieferte uns sehr instruktive Präparate, von denen das erste in Fig. 1 auf Taf. I abgebildet ist. In ihm sind bei jeder der zwei Transplantationen zwei Stückchen zur weiteren Entwicklung gekommen. Aus den am 21. Januar in die Rückengegend eingepflanzten Keimen sind zwei links und rechts von der Medianebene gelegene höckrige Geschwülste von Kirschgröße entstanden. Sie haben zur Unterscheidung von der später vorgenommenen zweiten und dritten Transplantation einen roten Farbton durch Überdruck erhalten. Ebenso sind in der Nackengegend beide Implantate, die vom 4. Mai herrühren, angegangen und haben nach 20 Tagen die Größe einer Erbse erreicht. Sie sind, wie alle Implantate zweiter Impfung, durch einen blauen Farbton kenntlich gemacht.

Bei den sieben anderen Tieren (A III Nr. 251. 252. 254. 255. 256. 257. 259) war das Zeitintervall zwischen den zwei Transplantationen ein viel geringeres, da es nur einen Monat betrug. (Erste Transplantation am 5. April, zweite am 4. Mai.) Infolgedessen waren auch die in der Rückengegend zuerst eingeimpften Tumoren noch sehr wenig entwickelt und zeigten bei der Palpation etwa die Größe einer Erbse oder sogar nur eines Hirsekorns. Auch hier war die zweite Implantation in sechs Fällen von Erfolg begleitet, nur in einem Fall (A III 256) kam es nicht zur Entwicklung von Geschwülsten in der Nackengegend. In Prozenten ausgedrückt ergibt dies 86 Prozent positive und 24 Prozent negative Fälle.

Zwei Abbildungen (Taf. I, Fig. 2 und 3) von den photographischen Aufnahmen der Tumormäuse A II Nr. 251 und 252, bei denen die aus der ersten und zweiten Implantation entstandenen Geschwülste frei präpariert wurden, mögen auch diesen Tatbestand veranschaulichen. Bei der Maus 251 sind sowohl vorn wie hinten die Implantate auf beiden Seiten zur Entwicklung gekommen. Die aus der zweiten Impfung im Nacken hervorgegangenen Geschwülste sind, namentlich auf der rechten Seite, in den 24 Tagen, die bis zur Vornahme der Sektion verstrichen sind, rascher gewachsen, als die zwei rot bezeichneten Geschwülste der ersten Impfung, obwohl diese 4 Wochen früher ausgeführt worden war. Bei der Maus Nr. 252 ist in der Nackengegend nur auf der rechten Seite das Implantat angegangen und in der kürzeren Zeit etwa ebenso groß geworden wie die zwei weiter nach hinten frei präparierten Tumoren, die von der ersten Impfung abstammen.

Endlich wurde bei zwei Tumoren, A III Nr. 255 und A III Nr. 257, bei welchen durch sukcedane Implantation schon zwei Generationen von Tumoren gezüchtet worden waren, noch eine dritte Impfung etwa 5 Wochen nach der zweiten am 14. Juni in der Bauchgegend ausgeführt. Der hierzu benutzte Tumor (A V 270) besaß eine Virulenz von 80 Prozent. Beide Experimente führten im Laufe zweier Wochen zu positiven Ergebnissen. Bei A III Nr. 255 ließ sich am 22. Juni, bei A III Nr. 257 am 26. Juni ein Tumor von der Größe einer Erbse bzw. einer Linse unter der Bauchhaut durchfühlen. Die einige Zeit später vorgenommene Sektion bestätigte die Richtigkeit der gestellten Diagnosen. Den Tatbestand, den die bei der Maus 257 ausgeführte Sektion am 13. Juli, 4 Wochen nach der dritten Transplantation, lieferte, veranschaulichen die 2 Photogramme Fig. 5 und 6. Vom ersten Versuch am 5. April rühren die beiden rot übermalten, auf der linken und rechten Seite der hinteren Rückengegend gelegenen Geschwülste von der wiedergegebenen Größe her. Aus der zweiten Transplantation am 4. Mai ist ein kirschgroßer Tumor (blau) in der Nackengegend entstanden. Er liegt dicht der Halswirbelsäule und dem Hinterhauptsbein auf und zeigt eine glatte, abgerundete Oberfläche, da die ihn überziehende Haut straff gespannt ist. Die zwei jüngsten, erst 4 Wochen alten Tumoren der dritten Generation, die ihren Sitz unter der Bauchhaut links und rechts von der Medianebene bei der Operation erhalten haben, sind nur erbsengroß. Sie sind zur Unterscheidung durch einen gelben Farbton kenntlich gemacht worden.

Die zu diesem Abschnitt gehörigen 5 Figuren sind ein guter Beweis für einen besonderen Vorzug, welchen außer anderen schon erwähnten Vorteilen die von uns geübte Methode der Transplantation darbietet. Sie gibt dem Experimentator die Möglichkeit, Geschwülste in größerer Zahl an genau bestimmten Körperstellen bei sorgsamer Ausführung der Operation nach einem im voraus festgesetzten Plan zur Entwicklung zu bringen. Mit der Emulsionsmethode und auch mit dem Verfahren von Bashford wird sich dies kaum mit annähernd gleicher Sicherheit erreichen lassen.

Zweiter Versuch.

Am 7. Juni wurden vier weiße Mäuse, welche bei einer ersten Transplantation am 4. Mai kleine Geschwülste auf dem Rücken erhalten hatten (A V Nr. 262, 265, 269 und 270), zum zweiten Male in der Bauchgegend

mit 2 Stückchen von Tumor A V Nr. 266 geimpft. Die Übertragbarkeit desselben betrug bei einem Kontrollversuch (A VI Nr. 481—485) 80 Prozent. Bei zwei Tieren (A V 265 und 269) gingen alle Transplantate an. Als Maus A V 265 am 13. Juli getötet und seziert wurde, ließen sich in der Rückengegend zwei große Tumoren, der eine von Pflaumen-, der andere von Kirschgröße, sowie in der Bauchgegend zwei kleinere von Erbsengröße freilegen. Die Maus mit der Nummer 269 besaß bei der am 26. Juni vorgenommenen Sektion am Rücken nur eine Geschwulst von Pflaumengröße, und unter der Bauchhaut ihrer zwei von Linsengröße. Bei den zwei anderen Tieren war die zweite Transplantation ohne Erfolg geblieben.

Dritter Versuch.

Am 22. Mai wurde eine mit physiologischer Kochsalzlösung bereitete Emulsion von Tumor A III 255 acht weißen Mäusen (A IV 381—386 und A IV 391 und 400) unter die Rückenhaut weit nach vorn eingespritzt. Eine Woche später wurden bei sechs von diesen Tieren (A IV 381 bis 386) noch Stückchen von Tumor A II 269, dessen Virulenz 60 Prozent betrug, unter die Haut der beiden Oberschenkel implantiert. In drei Fällen (A IV 383, 384, 385) entwickelten sich in den folgenden Wochen sowohl Geschwülste im vordern Bereich des Rückens aus den überlebenden Gewebeteilen der Emulsion, als auch in der Oberschenkelgegend, wo die Stückchenimplantation vorgenommen war. Im August erreichten einige Neubildungen sowohl vorn als hinten zum Teil den erheblichen Umfang einer Kirsche oder sogar einer Pflaume.

Bei einem einzigen Tiere (A IV 381) war weder durch die Impfung mit Emulsion noch durch die Transplantation Geschwulstbildung hervorgerufen worden; bei einem zweiten Tiere (A IV 382) war zwar die Impfung ohne Ergebnis geblieben, dagegen entwickelte sich infolge der Transplantation an jedem Oberschenkel eine Neubildung, welche Ende Juli auf der linken Seite den Umfang einer Kirsche, rechts sogar den Umfang einer Walnuß erreicht hatte. Bei einem dritten Tiere (A IV 386) war das umgekehrte Verhältnis eingetreten. Während die Transplantation negativ ausfiel, entstand aus der Impfung mit Emulsion ein Tumor, der nach einigen Monaten pflaumengroß geworden war.

Bei zwei von den acht Tieren (A IV 391 und 400) geschah die Implantation von zwei Stückchen des Tumors A V 266 in die Nackengegend

erst am 7. Juni. Bei Nr. 391 entwickelte sich aus Keimen der Emulsion erst nach langer Latenz ein kleiner Tumor, der am 1. August von Linsengröße war; viel rascher entwickelten sich die zwei Transplantate an beiden Oberschenkeln, die am 1. August schon einen bedeutenden Umfang erreicht hatten. Bei Nr. 400 war die Transplantation erfolglos, während infolge der Impfung mit Emulsionsmasse ein langsam wachsender Tumor entstand, der am 1. August die Größe einer Bohne, am 24. September die Größe eines Taubeneies erreichte.

Aus den mitgeteilten Versuchen scheinen uns zwei allgemeine Ergebnisse mit Sicherheit hervorzugehen: Erstens verleiht eine bereits vorhandene Geschwulst, mag sie klein oder schon von ansehnlicher Größe sein, keinen Schutz gegen die Entwicklung neuer Tumoren, wenn nach Ablauf kürzerer oder längerer Zeit zum zweiten oder selbst zum drittenmal Geschwulststückchen neu implantiert werden. Zweitens ist ein hemmender Einfluß, der von den zuerst entstandenen Geschwülsten auf das Wachstum der jüngeren Generation durch Nahrungsentziehung vielleicht ausgeübt werden könnte, nicht nachweisbar. In vielen Fällen haben die zu verschiedenen Zeiten entwickelten Neubildungen ein gleich starkes Wachstum an den Tag gelegt, manchmal hat sogar die etwas später implantierte Generation die zuerst entstandene im Wachstum überflügelt (vgl. Fig. 2 und 4).

In dieser Frage sind wir zu anderen Ergebnissen als Ehrlich und Sticker gelangt.

In seinen experimentellen Karzinomstudien an Mäusen bemerkt Ehrlich: »Ahmt man die Metastasenbildung im Versuch in der Weise nach, daß man Tiere, die mit einem schnell wachsenden Tumor erfolgreich vorgeimpft sind, nach 8—10 Tagen mit demselben oder einem andern Tumor nachimpft, so geht diese zweite Nachimpfung bis auf wenige Ausnahmen nicht an. Am einfachsten erklärt sich diese Erscheinung damit, daß der gut vaskularisierte erste Tumor, der bei seinem Riesenwuchs gleichsam mit tausend Mäulern Nahrung schöpft, die für sein Wachstum notwendigen Nährsubstanzen so vollkommen dem Blut entreißt, daß für die unter viel ungünstigeren Ernährungsbedingungen befindlichen, sekundär verimpften, ebenso wie für die embolisch verschleppten Zellen keine für ihr weiteres Wachstum genügende Menge übrig bleibt.«

Ehrlich versucht das von ihm beobachtete Versagen der sekundären Nachimpfungen aus einer besonderen Form der Immunität, welche er atreptische oder Atrepsie (von τρέφω = ernähren) nennt, zu erklären. Er nimmt an, daß zum Wachstum der Krebszellen die gewöhnlichen Nährstoffe des Körpers allein nicht ausreichen, sondern daß noch andere unentbehrliche Wuchsstoffe hinzukommen müssen. Wenn diese nun durch die Avidität bereits vorhandener Geschwulstzellen ganz aufgebraucht werden, fehlt es den nachgeimpften Zellen an notwendigem Nährmaterial; sie müssen daher zugrunde gehen. Der Organismus hat also gegen die Nachimpfung eine atreptische Immunität erworben. Auf die Beziehungen, die Ehrlich zu seiner Seitenkettentheorie herstellt, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Zu ähnlichem Ergebnis haben die Experimente von Sticker (1906, S. 1905) geführt, die mit Sarkomen von Hunden ausgeführt wurden. Wenn Sticker an verschiedenen Körperstellen zu gleicher Zeit Geschwulstmaterial einimpfte, sah er an jedem Orte der Implantation solitäre Knoten entstehen. Versuchte er dagegen, nachdem sich ein Tumor entwickelt hatte, eine zweite, oder dritte, oder vierte Implantation, so gelang ihm dieselbe niemals. Er zieht hieraus den Schluß: »Eine simultane multilokuläre Implantation ist möglich, eine multitemporäre Implantation bleibt ohne Erfolg.« Durch Variierung der Versuche wurde von ihm außerdem noch folgendes festgestellt:

»Wird ein Implantationstumor exstirpiert, so gelingt an jeder Körperstelle eine Implantation, dieselbe mag einfach oder multipel, am selben Tage oder später vorgenommen werden; dieselbe ist auch dann erfolgreich, wenn an der ersten Implantationsstelle absichtlich oder unabsichtlich von neuem implantierte Geschwulstzellen ein Rezidiv entstehen lassen«.

»Wird ein Implantationstumor nur teilweise exstirpiert und wächst das zurückgelassene Tumorstück unbehelligt weiter, so bleibt jede nachfolgende Implantation ohne Erfolg.«

Zur Erklärung dieser Befunde betrachtet Sticker den Körper als ein in zwei Zonen geteiltes Gebiet, von denen die eine Zone, in welcher der Tumor sitzt, mit Angriffsstoffen erfüllt ist, welche einer allmählichen Ausbreitung des Tumors die Wege ebnen, von denen die andere Zone das übrige Körpergebiet umfaßt und mit Abwehrstoffen erfüllt ist. Solange dieser Zustand vorhanden ist, eine ausgebildete Geschwulstzone und eine als Gegenwirkung sich darstellende Immunzone, solange kann der Tumor zwar

in seinem Gebiete weiter wachsen, auch sein Gebiet vergrößern, aber eine zweite Tumorentstehung in entfernten Organen ist weder auf dem gewöhnlichen Lymph- oder Blutwege, noch auf dem Wege der Implantation möglich. Mit der Entfernung des Tumors sollen im Immunbezirk die Antistoffe sehr rasch schwinden, so daß nun in ihm erfolgreiche Transplantation wieder möglich ist.

Wir haben uns natürlich die Frage vorgelegt, wie sich der verschiedene Ausfall der Experimente, die von Ehrlich und von uns ausgeführt worden sind, erklären läßt. Hier wäre auf der einen Seite wohl hervorzuheben, daß man es bei derartigen biologischen Experimenten mit einer Reihe nicht genau zu berechnender variabler Faktoren zu tun hat, mit der Art der zur Vor- und Nachimpfung benutzten Geschwülste, mit dem Grad ihrer »Virulenz«, der in den verschiedenen Generationen, wie oben auseinandergesetzt wurde, Schwankungen unterliegen kann (Bashford), mit der Empfänglichkeit der Versuchstiere, die bekanntermaßen keine gleichmäßige ist, mit Unterschieden in der Ausführung des Experiments. Ehrlich bediente sich der Überimpfung mit Emulsion, wir bevorzugten die Transplantation von Tumorstückchen. Zweitens ist nicht zu übersehen, daß Ehrlich bei seinen Nachimpfungen auch positive Ergebnisse erhalten hat, die somit immerhin wenigstens Ausnahmen darstellen, wenn wir die Lehre von der atreptischen Immunität anerkennen. Bei einigen Versuchen ist die Zahl dieser Ausnahmen sogar keine geringe. Beim Versuch A^1 erhielten zwei von vier Tieren (also 50 Prozent) bei der Nachimpfung Tumoren, beim Versuch B^2 sogar vier von sechs Tieren und bei D^1 vier von neun Tieren. Wir rechnen hierbei den Ausfall der Nachimpfung von zwei Tieren, der als »fast O« angegeben wird, als positiv. Denn die Angabe »fast o« scheint uns wohl so zu verstehen zu sein, daß zwar bei der Nachimpfung sich ein Tumor entwickelt hat, nur auffallend klein geblieben ist oder sich später wieder zurückgebildet hat. Nur im Versuch A^3 und C^2 sind alle Nachimpfungen erfolglos geblieben, jedesmal bei Verwendung von sechs Versuchstieren, bei denen aber auch die erste Impfung in drei Fällen negativ ausgefallen war.

Die drei zuerst erwähnten Versuche von Ehrlich bilden jedenfalls eine Brücke zu den unsrigen; und diese Brücke wird noch breiter und gangbarer, wenn wir eine Anmerkung berücksichtigen, die Ehrlich seiner Tabelle IV als Fußnote hinzugefügt hat und durch die er sein Ergebnis

selbst in hohem Maße einschränkt. Denn wie er hier mitteilt, beziehen sich die in der Tabelle IV zusammengestellten »Resultate nur auf schnell wachsende Tumoren, da bei langsam wachsenden relativ häufig auch ein positiver Erfolg der zweiten Impfung zu konstatieren ist. Letzeres gilt besonders von unserm sich anfangs in sehr langsamem Tempo entwickelnden Chondrom«. In welchem Grade dies der Fall ist, läßt sich leider nicht ersehen, da Ehrlich eine tabellarische Zusammenstellung seiner Nachimpfungen bei langsam wachsenden Tumoren mit mehr positiven Ergebnissen nicht veröffentlicht hat. Auch findet Ehrlich in ihnen keinen Widerspruch zu seiner Theorie der Atrepsie; denn wie er angibt, zeigte sich nur bei »langsam wachsenden Tumoren« das abweichende Verhalten bei der Nachimpfung und läßt sich leicht in der Weise erklären, daß, »je langsamer ein Tumor wächst, er um so weniger Nährsubstanzen zu assimilieren braucht, daß um so günstiger also die Bedingungen für das Wachstum der nachgeimpften Zellen liegen«.

Wohin sollen wir nun unseren Tumor A, der uns zu den Experimenten über succedane Transplantation gedient hat, rechnen? Zu den langsam oder zu den rasch wachsenden Geschwülsten? Wenn der Tumor A in der Intensität des Wachstums an einige wenige der von Ehrlich beschriebenen, enorm wachsenden Geschwülste nicht heranreicht, so gehört er doch offenbar auch nicht zu den langsam wachsenden. Denn bei vielen unserer Versuchstiere hat der Tumor A in zwei bis drei Monaten ein Gewicht erreicht, das dem Gewicht der Maus gleichkam. Das ist gewiß eine ganz erstaunliche Leistung abnormen Wachstums.

Ziehen wir daher aus unseren Experimenten und den jetzt angestellten Erwägungen das Gesamtergebnis, so kann es nur zu ungunsten der von Ehrlich aufgestellten Hypothese einer atreptischen Immunität ausfallen.

Auch Michaelis hat in seinem Vortrag auf der internationalen Konferenz für Krebsforschung zu Heidelberg und Frankfurt mitgeteilt, daß seine Mäuse, die schon einen Tumor hatten, nicht deutlich immun waren für einen zweiten Tumor, und hierzu mit Recht bemerkt, daß dies eigentlich auch nicht anders zu erwarten sei; denn wenn die Mäuse durch den ersten Tumor absolut immun würden, würden sie niemals eine Metastase bekommen.

Was endlich die Ergebnisse der Stickerschen Nachimpfungen betrifft, so scheint uns die Natur des von ihm verwandten Materials einen Vergleich

auszuschließen oder wenigstens zu erschweren. Denn wie Bashford, unserer Meinung nach nicht mit Unrecht betont, sind die von Sticker benutzten Sarkome des Hundes Granulationsgeschwülste, die durch Einimpfung eines spezifischen, zur Zeit allerdings noch unbekannten Virus hervorgerufen werden. Die überimpften Tumorzellen sollen im Wirtsorganismus sehr rasch zugrunde gehen, und die sich entwickelnde Geschwulst allein von den zur Wucherung gereizten Geweben des Wirtes abstammen. Wenn dies richtig ist, dann liegt hier ein fundamentaler Unterschied gegenüber den Mäusetumoren vor, welcher einen Vergleich verbietet.

Auch ist die von Sticker beschriebene Art der Übertragung von den Methoden, die Ehrlich und wir anwandten, verschieden. Sticker (1906, S. 1905) benutzte zur Überimpfung nicht einfaches, keimfreies Tumorgewebe, welches zu erhalten unsere Hauptsorge war, sondern er entnahm von Sarkomen, welche die überziehende Schleimhaut geschwürig durchbrochen hatten, die zerfallenen Massen, welche sich durch Druck aus den Geschwüröffnungen entleeren ließen. Auch dieser Umstand spricht wohl für die Richtigkeit der von Bashford geäußerten Ansicht.

3. Über das Wachstum der Mäusegeschwülste.

Das oft außerordentlich rasche Wachstum der Mäusegeschwülste ist eine für den Biologen wichtige und interessante Tatsache. Handelt es sich doch hier um eine Massenzunahme, im Vergleich zu der selbst das Wachstum des Embryos im Uterus eines Säugetiers ein relativ geringfügiges ist. Wie muß der ganze Stoffwechsel des krebskranken Tieres in neue Bahnen gelenkt werden, wenn eine wie ein Parasit im Körper sich verhaltende Gewebspartie, von allen übrigen Organen und Geweben des Organismus unabhängig für sich wächst und wächst, bis der Tod des Wirtstieres dem Wachstum eine Grenze setzt?

Um einen Einblick in diese unglaublich großen Zellenwucherungen und in die hierdurch hervorgerufenen Mißverhältnisse, die in kurzer Zeit zwischen dem Gewicht des Wirtes und dem Gewicht der Geschwulstmasse entstehen, zu gewinnen, sind mehrere Versuche mit sorgfältigen Wägungen ausgeführt worden. Die Versuche sind doppelter Art. Einmal wurden

zahlreiche Geschwulststückchen den Versuchstieren an verschiedenen Stellen des Körpers, meist acht Stücke unter die Rückenhaut, acht Stücke unter die Bauchhaut, eingepflanzt. Nach je acht Tagen wurde die Gewichtszunahme, die hauptsächlich auf dem Wachstum der in größerer Zahl sich entwickelnden Geschwulstkeime der »Massentransplantation« beruhte, durch Wägung des lebenden Tieres festgestellt. In anderen Fällen wurde die Gewichtszunahme eines einzigen rasch wachsenden Tumors bestimmt.

A. Gewichtszunahme bei Massentransplantation.

Die besten Ergebnisse lieferte ein am 29. Dezember mit fünf Tieren ausgeführter Versuch, von denen ein jedes an vielen Geschwülsten erkrankte (A VI Nr. 795—799). Der Transplantationserfolg betrug also 100 Prozent. Damit die Haut über den am Bauch entstandenen Tumoren nicht ulzerierte, was infolge der Reibung auf dem Boden leicht eintritt, wurde der Boden der Gefäße mit steriler Gaze belegt, die öfters erneuert wurde. Das Resultat ist in folgender Tabelle zusammengestellt:

(Z = Zunahme, A = Abnahme.)

Datum der Wägung	29. XII. 06	21. I. 07	29. I. 07	6. II. 07	13. II. 07	20. II. 07	27. II. 07	6. III. 07	13. III. 07
Gewicht von Tier 1	13.8	19.6 Z + 5.8	26.7 Z + 7.1	20.2 A — 6.5	22.7 Z + 2.5	23.5 Z + 0.8	25.5 Z + 2	27.6 Z + 2.1	29.1 Z + 1.5
2	13.6	18.2 Z + 4.6	21.5 Z + 3.3	21.1 A — 0.4	22.8 Z + 1.7	23.9 Z + 1.1	26.5 Z + 2.6	27.7 Z + 1.2	28.1 Z + 0.4
3	18.4	20.7 Z + 2.3	22.1 Z + 1.4	23.1 Z + 1	24.6 Z + 1.5	24.9 Z + 0.3	27.6 Z + 2.7	28.4 Z + 0.8	28.9 Z + 0.5
4	19.4	17.2 A — 2.2	19.5 Z + 2.3	21 Z + 1.5	22.3 Z + 1.3	21.7 A — 0.6	23.2 Z + 1.5	23.3 Z + 0.1	23.4 Z + 0.1
5	17.85		19.5 gestorben						

In drei Fällen wurden bei diesem Versuch ganz außerordentliche Gewichtszunahmen erzielt. Bei einem Tier ist im Laufe von $2\frac{1}{2}$ Monaten das Körpergewicht infolge der Zunahme des Tumors von 13.8 g auf 29.1 g gestiegen, ist also etwas mehr als doppelt so schwer geworden, denn die Zunahme beträgt 15.3 g. Bei einer zweiten Maus hat sich das Anfangsgewicht von 13.6 g um 14.5 g auf 28.1 g oder um etwas mehr als das Doppelte erhöht. Bei einer dritten Maus beträgt der Gewichtszuwachs 10.5 g und hat ihr Gewicht von 18.4 g bis zu 28.9 g zugenommen.

Die wöchentliche Zunahme zeigt hierbei erhebliche Schwankungen, zuweilen ist sogar vorübergehend eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen, auf welche dann wieder eine Periode der Zunahme erfolgt. Das Maximum der Gewichtszunahme, welche in einer Woche beobachtet wurde, beträgt 4.6 und 5.8 g. Die durchschnittliche Gewichtszunahme berechnet sich bei der ersten Maus pro Woche auf 1.9 g, bei der zweiten auf 1.8 g, bei der dritten auf 1.3 g.

Bei einem am 13. Dezember ausgeführten Versuch (A V 750—754) waren ebenfalls acht Stücke sowohl unter die Rückenhaut als auch unter die Bauchhaut von fünf weißen Mäusen transplantiert worden. Bei allen fünf Tieren hatten sich mehrfache Tumoren entwickelt, über deren Gewichtszunahme die zweite Tabelle Auskunft gibt.

Datum der Wägung	13. XII. 06	14. I. 07	22. I. 07	29. I. 07	Z = Gewichtszunahme, A = Gewichtsabnahme
Gewicht von Tier 1	14.2	19.5 Z + 5.3	21.9 Z + 2.4		Am 23. I. das Tier getötet. Die herausgelöste Tumormasse wiegt 7.75 g
2	12	15.5 Z + 3.5	16.5 Z + 1		Am 23. I. das Tier getötet. Die herausgelöste Tumormasse wiegt 4.2 g
3	13.7	14.5 Z + 0.8	16 Z + 1.5	17.1 Z + 1.1	Am 2. II. das Tier getötet. Die herausgelöste Tumormasse wiegt 2.7 g
4	13.4	15 Z + 1.6	15 0	12.8 A — 2.2	Am 2. II. wurde das Tier wegen großer Ulzeration der Tumoren getötet
5	13.6	17.5 Z + 3.9	17 A — 0.5	14 A — 3	Desgleichen

Bei den beiden ersten Tieren hat sich in 40 Tagen das Körpergewicht von 14.2 g bzw. 12 g auf 21.9 g bzw. 16½ g erhöht, und es betrug das Gewicht der Tumormasse, welche nach dem Tode der Maus herauspräpariert und für sich gewogen wurde, bei dem ersten Tiere 7¾ g und bei dem zweiten 4.2 g, dort also mehr als die Hälfte des Körpergewichts beim Beginn des Versuchs, hier etwas mehr als ein Drittel desselben. Von den Tieren 4 und 5 ist bemerkenswert, daß, als die Tumoren zu ulzerieren begannen, nicht nur keine Gewichtszunahme mehr eintrat, sondern ein Verlust von 2 bzw. 3 g. Es erklärt sich dies daraus, daß durch die Ulzeration der Tumor mit Bakterien infiziert wird, die Tiere erkranken und infolge mangelhafter Ernährung abmagern, weshalb sie darum auch von uns abgetötet wurden.

B. Gewicht einzelner besonders stark gewachsener Tumoren.

Vor dem Abtöten wurde das Gesamtgewicht der Maus nebst Tumor bestimmt, dann der Tumor vollständig herausgeschält und für sich gewogen. Bei zwei grauen Mäusen, auf welche die Geschwulst C in dritter Generation transplantiert worden war, war bei dem einen Tiere (C VI Nr. 924), das nach einem Monat getötet wurde und 19.57 g wog, ein Tumor von 5.3 g entstanden. Die andere Maus (C VI 915) hatte nach drei Monaten bei einem Gesamtgewicht von 27.2 g eine Tumormasse von 12.2 g entwickelt, hatte daher bald das Doppelte des ursprünglichen Gewichts erreicht.

Die anderen Wägungen beziehen sich auf Tumor A. Eine graue Maus (A VII Nr. 912), die am 23. Februar geimpft worden war, wog am 14. Juli, mithin nach etwa $3\frac{2}{3}$ Monaten, 31.25 g, und die außerordentlich große Geschwulst erreichte das stattliche Gewicht von 16.5 g. Das Körpergewicht des operierten Tieres hatte sich demnach um etwas mehr als das Doppelte vermehrt.

Vier andere Fälle haben dadurch ein besonderes Interesse, weil sie weiße Mäuse betreffen, welche mit Tumormasse geimpft waren, die 5, 10 und 18 Tage steril auf Eis aufbewahrt worden war. Trotzdem das Wachstum der Transplantate etwas verlangsamt war (vgl. S. 61), kam es trotzdem noch nach längerer Zeit zur Entwicklung ziemlich umfangreicher Geschwülste. Bei zwei Tieren (A V Nr. 850 und Nr. 848) mit 18 Tage aufbewahrtem Impfstoff wogen die Tumoren nach $3\frac{1}{3}$ Monaten im ersten Fall 6.95 g, im zweiten Fall 5.88 g, bei einem Gesamtgewicht der Mäuse von 24.2 bzw. 18.5 g.

Bei einer Maus (A IV Nr. 364) war aus einem Transplantat, welches von einer fünf Tage steril aufbewahrten Geschwulst entnommen war, nach acht Monaten ein Tumor mit einem Gewicht von 12.5 g entstanden. Das Gesamtgewicht der Maus betrug 32 g.

Kapitel II.

Der Einfluß von Spezies- und Rassedifferenzen auf die Entwicklung von Impftumoren.

Wie einem jeden, der sich eingehender mit der Transplantation von Organ- oder Gewebsstücken beschäftigt hat, wohl bekannt ist, kann man auf das Gelingen einer Transplantation nur rechnen, wenn sie bei derselben oder wenigstens einer sehr nahe verwandten Art vorgenommen wird. Dies gilt in gleicher Weise für das Tier- wie Pflanzenreich. Es muß, wie man sich wissenschaftlich ausdrückt, zwischen den experimentell in Zusammenhang gebrachten Gewebsteilen eine vegetative Affinität bestehen, wenn anders das Transplantat am Leben bleiben und weiter wachsen soll. Dieser Erfahrungssatz besitzt auch für die Übertragung von Geschwülsten volle Gültigkeit. In allen Fällen, wo man Transplantationen auf systematisch weiter auseinanderstehende Tierarten, z. B. vom Menschen auf Hund oder Nagetiere versucht hat, ist der Erfolg ausgeblieben.

Eine scheinbare Ausnahme machen nur solche Fälle, in denen man Teilchen von Geschwülsten, die durch spezifische Mikroorganismen hervorgerufen worden sind, auf eine andere Tierart überträgt. Dann erhält man in manchen Fällen zwar auch Geschwülste, diese entwickeln sich aber, wie durch mikroskopische Untersuchung in einigen solchen Experimenten nachgewiesen worden ist und für andere sich voraussetzen läßt, nicht aus dem übertragenen Gewebe, welches bald abstirbt, sondern dadurch, daß die gleichzeitig mit übertragenen Mikroorganismen auch in der neuen Umgebung am Leben bleiben und die Zellen zu reaktiven Wucherungen anregen. Es handelt sich daher hier nicht um eine gelungene Transplantation, sondern um eine Infektion mit Mikroorganismen, nicht um echte Transplantationsgeschwülste, sondern um Infektions- oder Granulationsgeschwülste (Granulome).

Wer die Literatur über Transplantation von Mäusetumoren durchsieht, wird den Eindruck gewinnen, daß hier der Übertragung sogar noch engere Grenzen als für normale Organe gesteckt zu sein scheinen, daß schon

sehr geringe Rassenunterschiede oder Lokalvarietäten oder rein individuelle Differenzen der Mäuse für den Erfolg des Experiments von ausschlaggebender Bedeutung sind.

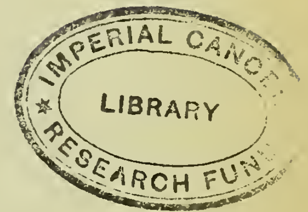
So faßt Michaelis (1905, S. 3) das Ergebnis zahlreicher Überimpfungen dahin zusammen: »Bei weißen Mäusen entstandene Geschwülste ließen sich immer nur wieder auf weiße Mäuse übertragen, bei grauen entstandene wieder nur auf graue, ja, noch weiter, der Krebs des Jensenschen Materials immer nur auf solche weißen, die aus Kopenhagen stammten, niemals auf Berliner weiße Mäuse. Impft man den Mäusekrebs auf eine fremde Rasse, z. B. grau auf weiß, Kopenhagener auf Berliner, so scheinen sich zunächst manchmal Geschwülste zu entwickeln, werden aber, meist noch, bevor sie die Größe einer Erbse erreicht haben, ausnahmslos resorbiert oder aber als Sequester ausgestoßen«.

Das gleiche stellte in seinen außerordentlich zahlreichen Versuchen Bashford (1905, Nr. 2, S. 23. 24) fest, und er kommt hierdurch zu dem Schluß, daß leichte Rassendifferenzen sowohl zwischen den zahmen als auch den wilden Mäusen verschiedener Gegenden auf Grund des verschiedenen Ausfalls der Geschwulsttransplantation bestehen müssen. Er vergleicht diese Verschiedenheiten den Ergebnissen, welche Ehrlich, Uhlenhuth, Nuttall u. a. durch die Präzipitinreaktion erhalten haben, und bemerkt hierzu: »The experiments with malignant new growths reveal differences even more subtile than those which can be demonstrated by the specific precipitin reactions, from which they probably differ more in degree than in kind« (S. 33), oder an anderer Stelle: »it seems probable that the specific nature of the differential stroma-reactions to transplanted malignant new growths may afford yet another means by which hitherto unrecognisable qualities can be revealed in cells histologically indistinguishable«.

Ferner macht Bashford auch auf den Punkt aufmerksam, daß, wenn die erste Schwierigkeit überwunden und eine Geschwulst von der einen auf die andere fremde Rasse erfolgreich übertragen ist, dann weitere Transplantationen in der fremden Rasse fast in demselben Prozentverhältnis gelingen wie in der Rasse, in welcher der Primärtumor auftrat.

Am schärfsten hat wohl Haaland (1907) die ungleiche Empfänglichkeit, welche in verschiedenen Gegenden gezüchtete Mäuse einzelnen Tumoren gegenüber zeigen sollen, auf Grund seiner Experimente betont. Nachdem er, wie schon früher Borrel, beobachtet hatte, daß der Jensensche Tumor,

welcher auf dänisehen Mäusen in 40—50 Prozent angeht, auf Pariser Mäusen sieh sehr schleeht oder gar nieht entwiekelt, hat er jetzt in Christiania aueh mit anderen Gesehwulstarten diese Frage wieder geprüft und gleiehfalls gefunden, daß für den Erfolg der Transplantation die Herkunft und Ernährungsweise des zum Versueh benutzten Mäusestammes in hohem Grade aussehlaggebend ist. Während Impfungen mit dem vom Frankfurter Institut bezogenen Sarkom auf Berliner Mäuse in etwa 100 Prozent sehr raseh waehsende Gesehwülste lieferten, blieben sie bei weißen Mäusen anderer Provenienz ganz unwirksam, z. B. den Mäusen von Christiania und Kopenhagen gegenüber.



Ferner beriehtet Haaland, daß sieh Mäuse ungleicher Herkunft gegen zwei versehiedenartige Tumoren verschieden empfänglieh zeigen. Als er das Frankfurter Sarkom und den Jensensehen Tumor dureh Verreiben miteinander innig vermischte und die Mischung auf dänische und auf Berliner Mäuse verimpfte, konnte er in ersteren nur den Jensenschen Tumor, in letzteren nur das Sarkom rein züehten; er sehließt hieraus, daß jeder Tumor nur bei bestimmten Mäusestämmen die ihm unentbehrliehen Bedingungen für sein weiteres Waehstum findet. »Der Kopenhagener Stamm ist karzinomempfänglieh und zugleieh sarkomresistent, und umgekehrt ist unser Berliner Stamm für die Sarkomzellen in höehstem Grade empfänglieh und doeh resistent gegen das Jensensche Karzinom.«

Naeh Haalands Ansicht ist indessen die Saehlage eine noeh kompliziertere. Der norwegische Forscher hatte aus dem Ehrliehschen Institut für das Sarkom besonders empfängliehe weiße Mäuse mitgenommen. Als er nun aber naeh drei Monaten seehs von diesen Tieren mit Sarkom impfte, blieb dieses Experiment und ebenso noch ein zweites und drittes ergebnislos, während gleiehzeitig geimpfte Berliner Kontrollmäuse sämtlieh von Geschwülsten befallen wurden. Angesiehts dieses ganz unerwarteten Resultats wirft Haaland die Frage auf, ob nieht vielleieht eine Verweehslung mit Immunmäusen im Ehrliehsehen Institut stattgefunden habe; er hält aber diese Mögliehkeit für ganz ausgesehlossen und sieht sich infolgedessen zu der Annahme gezwungen, daß »die ursprünglieh hoeh empfängliehen Frankfurter Mäuse naeh der Überführung naeh Norwegen und durch vielmonatigen Aufenthalt im hiesigen Institut unter den veränderten Lebensbedingungen neue Eigensehaften erworben haben, die sie als Kulturmedien für die Sarkomzellen sehr ungeeignet maehen«.

Wie Haaland vermutet, »sind die Kulturbedingungen für die Sarkomzellen nicht nur in den verschiedenen Mäusestämmen verschieden, sondern können auch in demselben Stamm unter Einflüssen erheblich variieren, die wir noch nicht genau kennen, am wahrscheinlichsten aber den geänderten Lebensverhältnissen, besonders der veränderten Ernährung zuschreiben«.

Unsere in größerer Zahl ausgeführten Experimente lassen uns nicht in allen Punkten die Anschauungen unserer Vorgänger über die Übertragbarkeit der Mäusetumoren bestätigen. Zwar haben wir auch gefunden, daß für das Gelingen einer Transplantation außer manchen anderen Momenten auch Rassedifferenzen von Einfluß sind; aber diese sind doch nicht in dem Maße ausschlaggebend, als es nach den Ergebnissen der oben erwähnten Forscher, besonders aber nach der Darstellung von Michaelis und Haaland der Fall zu sein scheint, und als es von solchen, die sich für die Frage interessieren, auf Grund der referierten Literaturangaben angenommen wird. Zu unseren Experimenten dienten die drei mit den Buchstaben A, C und H bezeichneten Tumoren.

A. Versuche, den Tumor A von der weißen Maus auf eine andere Spezies, auf die weiße Ratte, zu übertragen.

Bald nach Beginn unserer Studien transplantierten wir mehrere Stückchen vom Tumor A der Maus auf zehn weiße Ratten unter die Rückenhaut. Wir benutzten zu dem Experiment einen Tumor der dritten Generation, dessen »Virulenz« bei Anwendung der Emulsionsmethode auf 20 weiße Kontrollmäuse 30 Prozent ergeben hatte. Nach zehn Tagen, vom Impftermin an gerechnet, wurde eine Ratte getötet, um zu sehen, was aus den Transplantaten, die sich durch die dicke Rückenhaut nicht palpieren ließen, geworden war. Vier Stückchen ließen sich beim Abtrennen der Haut im subkutanen Gewebe auffinden. Sie waren vollkommen unvaskularisiert und zeigten keins der Merkmale, aus denen man bei Transplantationen auf erfolgreiches Anheilen schließen kann. Ein Weiterwachstum war nicht erfolgt. Es ging auch in der Folgezeit nach Verlauf von vielen Monaten bei den noch übrigen neun Ratten kein einziges Implantat an. Die Geschwulststückchen der Maus wurden, ohne eine Spur zu hinterlassen, vollständig resorbiert. Zu einer Eiterbildung war es in keinem ein-

zigen Falle gekommen. Das so vollständig negativ ausgefallene Experiment wurde von uns bis jetzt nicht wiederholt, da uns ein anderer Ausfall auch bei Wiederholung nicht wahrscheinlich zu sein schien. Auch im Frankfurter Institut hat es Ehrlich nicht erreicht, eine Mäusegeschwulst für längere Dauer auf die Ratte zu übertragen und auf ihr fortzuzüchten. Wir betonen die Worte »für längere Dauer«: denn in einem Punkte weichen Ehrlichs Ergebnisse von den unsrigen ab. Während wir bei unseren Transplantationen auf die Ratte überhaupt nicht die geringste Neigung zum Wachsen wahrnehmen konnten, beobachtete Ehrlich einen anfänglich abweichenden Verlauf. Er sah in den allerersten Tagen an der Stelle, wo der Emulsionsbrei eingespritzt war, einen schnellen wuchernden Tumor sich bilden, der bis ungefähr zum sechsten Tage zunahm und bei histologischer Untersuchung weder in Form und Anordnung der Zellen noch in dem Reichtum an Mitosen einen irgendwie nennenswerten Unterschied gegenüber einem gleichalterigen Mäusetumor darbot. Aber dann machte sich doch noch die durchgreifende Divergenz, die zwischen der Transplantation eines Mäusetumors auf Maus und Ratte besteht, geltend und führte schließlich zu einem dem unsrigen entsprechenden Ergebnis. »Während nämlich bei der Maus der Tumor stetig weiterwächst«, bemerkt Ehrlich, »erreicht die Wuchskraft bei der Ratte schnell, und zwar nach etwa einer Woche, ein Ende. Die Tumorzellen werden nekrotisch und entweder resorbiert oder nach außen abgestoßen«. (1906, S. 82.)

Der in der ersten Woche zutage tretende Unterschied zwischen Ehrlichs Impfungen und unseren Transplantaten ist wohl auf die verschiedenen Eigenschaften der zum Versuch benutzten Geschwülste zurückzuführen. Während wir einen echten Drüsentumor mit einer nicht sehr bedeutenden Wuchskraft benutzten, verimpfte Ehrlich teils ein außerordentlich rasch wachsendes und sehr virulentes Mäusesarkom, teils eine Mischgeschwulst, die er durch künstliche Mischung von Karzinom- und Sarkombrei erhalten hatte.

Trotzdem ist auch in diesen Fällen und bei Benutzung sehr virulenten Materials der Versuch, eine Mäusegeschwulst auf die Ratte zu übertragen, negativ ausgefallen. Eine wirkliche Einheilung war auch hier trotz des scheinbar günstigen Anfangs selbst auf kurze Dauer — denn schon nach einer Woche begann die Nekrose und Resorption — nicht erreicht worden.

B. Versuche, Tumoren von der weißen auf die graue Varietät der Maus und von der grauen auf die weiße Varietät zu übertragen.

1. Versuche mit Tumor A, welcher auf der weißen Maus spontan entstanden ist.

Erstes Experiment. Eine Emulsion von Tumor A, welche in der von Ehrlich beschriebenen Weise hergestellt war, wurde bei unserem ersten Versuch am 7. Dezember 1905 gleichzeitig zehn weißen und zehn grauen Mäusen mittels einer Pravazschen Spritze unter die Rückenhaut eingeimpft. Bei fünf von den zehn weißen Mäusen (A I Nr. 1—10) entwickelten sich Geschwülste, die schon im Januar die Größe einer Kirsche erreichten und später auch zur Zucht einer zweiten Generation benutzt wurden. Bei einem sechsten Tier entstand zwar anfangs ein erbsengroßes Knötchen, blieb aber dann im Wachstum stehen und war am 6. Januar wieder rückgebildet. Dagegen bekamen von den zehn grauen Mäusen (A I Nr. 11—20) nur zwei kleine Geschwülste unter der Haut, welche langsam wuchsen. Im Januar wurden die beiden Tiere getötet, und bei der Sektion festgestellt, daß es sich bei den beiden Knötchen, die übrigens kaum Linsengröße erreicht hatten, um wirkliche Neubildungen von Tumor A handelte. Die Verimpfung des gleichen Materials zur gleichen Zeit war demnach bei den grauen Mäusen nur in 20 Prozent, bei den weißen aber in 50 Prozent der Fälle positiv ausgefallen. Außerdem konnten auch Unterschiede im Wachstum, dort ein sehr langsames, hier ein erheblich rascheres, festgestellt werden.

Zweites Experiment. In einer zweiten Versuchsreihe am 8. Februar 1906 wurden je zwei kleine Stückchen vom Tumor einer weißen Maus (A I Nr. 7) sowohl auf zehn graue Mäuse (A II Nr. 154—163) als auch auf zehn Tiere der weißen Rasse (A II Nr. 164—173) transplantiert. Dort fiel der Versuch in 20 Prozent, hier in 80 Prozent der Fälle positiv aus. Die bei den zwei grauen Mäusen (A II Nr. 156 und Nr. 162) entstandenen Tumoren erreichten in diesem Falle nach mehreren Wochen eine ansehnliche Größe, so daß sie zu weiteren Transplantationen (auf A III Nr. 241—260 und A III Nr. 486—510) benutzt werden konnten. [Eine Emulsion, die von dem Rest des Tumors A I Nr. 7 mit Kochsalz hergestellt und noch auf sieben weitere graue Mäuse überimpft wurde, blieb ohne Ergebnis.]

Drittes Experiment. In einem dritten Versuche wurden von der weißen Maus (A II Nr. 73) Geschwulststückchen erstens auf vier graue (A III Nr. 130—133) und zweitens auf acht weiße Mäuse (A III Nr. 122—129) transplantiert. Diesmal war das Ergebnis der Transplantation von weiß auf grau ein sehr günstiges, da sich bei zwei Tieren (also in 50 Prozent) Geschwülste entwickelten; dagegen waren bei der Kontrolle nur drei positive Fälle (37 Prozent) gegenüber fünf negativen (63 Prozent) zu verzeichnen.

Ein viertes Experiment fiel ähnlich wie das dritte aus. Von einem auf der weißen Maus gewachsenen Tumor von Kirschgröße (A VI Nr. 835) wurden am 23. Februar je sechs Stückchen unter die Rückenhaut von sechs grauen Mäusen (A VII Nr. 909—914) überpflanzt. Bei drei Tieren (Nr. 910, 912, 914) ließen sich schon am 13. März 3—5 linsen- und erbsengroße, harte Geschwülste nachweisen, die auch ferner ein gutes Wachstum zeigten. Aus ihnen hatten sich am 11. Juni Riesentumoren entwickelt, die zu ulzerieren anfingen. Einer von ihnen (A VII Nr. 912) wog nach seiner Freilegung 16.5 Gramm. Somit betrug auch in diesem Versuch die Transplantationsziffer bei der Übertragung von weißer auf graue Maus 50 Prozent.

Fünftes Experiment. Die auf grauen Mäusen angegangenen Geschwülste wurden später teils wieder auf graue Mäuse weiter übertragen, teils auf weiße Mäuse zurücktransplantiert.

In einem am 5. April vorgenommenen Versuche wurden Geschwulststückchen der grauen Maus (A II 156) sowohl zehn grauen als auch zehn weißen Mäusen unter die Rückenhaut eingepflanzt. Im ersten Falle (A III Nr. 241—250) kam es bei zwei Tieren zur Bildung von Tumoren, bei einem dritten Tier bildete sich das anfangs entstandene, erbsengroße Knötchen wieder zurück, bei sieben Tieren wurden die Transplantate glatt resorbiert (also waren 20 Prozent + und 80 Prozent —).

Bei der Rücktransplantation des in der grauen Maus weitergezüchteten Tumors auf weiße Mäuse (A III Nr. 251—260) fiel das Ergebnis ebenso günstig aus, als hätte man zu dem Versuch eine auf der weißen Maus entwickelte Geschwulst verwandt. Denn das Verhältnis der positiven zu den negativen Fällen ergab 70 Prozent + zu 30 Prozent —.

Sechstes Experiment. Ein zweiter gleichartiger Versuch wurde am 20. Juni ausgeführt. Von der grauen Maus (A III Nr. 244) wurden

zwei Geschwulststückchen 15 grauen (A IV Nr. 516—530) und fünf weißen Mäusen (A IV Nr. 531—535) unter die Rückenhaut implantiert. Bei einer grauen Maus kam es nach langer Latenz noch zur Entwicklung einer Neubildung, die sehr langsam wuchs; sie wurde zuerst am 3. Dezember als linsengroßes Knötchen unter der Rückenhaut durchgefühlt. Am 21. Januar hatte es die Größe einer Erbse und am 29. April die Größe einer Kirsche erreicht. Bei zwei Tieren bildeten sich die eine Zeitlang nachweisbaren linsen- und erbsengroßen Knötchen später wieder zurück. In zwölf Fällen waren die Transplantate gar nicht angegangen. In Prozenten ausgedrückt ist das Ergebnis 6 Prozent + und 94 Prozent —.

Die Rücktransplantation von der grauen auf die weiße Maus fiel noch günstiger als beim ersten Versuch aus. Denn bei allen fünf Tieren entwickelten sich Geschwülste, von denen allerdings eine bei einer weißen Maus wieder zurückgebildet wurde. Also sind 80 Prozent als positiv, 20 Prozent als negativ zu bezeichnen.

Ein dritter nach demselben Prinzip durchgeführter Versuch (A III 486—510) mißglückte aus unbekannter Ursache. Bei keiner von 20 grauen und fünf weißen Mäusen wollte sich eine Geschwulst entwickeln. Unter den ersteren trat bald nach der Operation eine große Sterblichkeit ein, wie wir sie bei unsern Mäusezuchten nur selten beobachtet haben.

Die Ergebnisse, die mit dem auf einer weißen Maus entstandenen Primärtumor A erhalten wurden, lassen sich in übersichtlicher Weise in einer Tabelle zusammenstellen. In ihr sind die auseinander hervorgegangenen Generationen nebeneinander von links nach rechts angeordnet. Die Transplantationen auf weiße Mäuse sind oberhalb der Linie x—y, dagegen die Transplantationen auf graue Mäuse unterhalb von ihr aufgeführt. Die Abstammung der einzelnen Generationen voneinander ist durch verbindende Pfeile angegeben. Unter jeder Generation ist auf je einer Zeile bemerkt, erstens, in welchem Prozentverhältnis die Transplantationen Geschwülste geliefert haben oder positiv ausgefallen sind und zweitens, welche Passagen von weißer auf graue Maus oder umgekehrt der Tumor in den verschiedenen Generationen durchgemacht hat. Bei Tumor A IV, welcher zweimal auf der weißen Maus, dann zweimal auf der grauen und zuletzt wieder auf der weißen Maus infolge gekreuzter Transplantationen gewachsen ist, findet sich daher die mit den Anfangsbuchstaben wiedergegebene Bezeichnung w. w. gr. gr. w.

Unser Hauptversuch, der auf die vier Generationen A I bis A IV ausgedehnt wurde, scheint zu lehren, daß der von der weißen Maus abstammende Primärtumor A bei vier aufeinanderfolgenden Transplantationen auf weißen Mäusen günstigere Entwicklungsbedingungen als auf grauen findet. Denn dort beträgt die Zahl der positiv ausgefallenen Übertragungen

	50	80	70	80	Prozent,
dagegen hier nur	20	20	20	6	Prozent.

Tabelle von Tumor A.

	I	II	III	IV	V	
	w. Stammtumor A (weiße Maus) —→	w. w. 50 Prozent A I 1—10 A I 7 —→	w. w. w. 80 Prozent A II 164—173	w. w. gr. w. 70 Prozent A III 251—260	w. w. gr. gr. w. 80 Prozent A IV 531—535	
x						*y*
		A I 11—20 20 Prozent w. gr.	A II 154—163 A II 156 20 Prozent w. w. gr.	A III 241—250 A III 244 20 Prozent w. w. gr. gr.	A IV 516—530 6 Prozent w. w. gr. gr. gr.	

	A II 73 —→	w. w. 37 Prozent A III 122—129	
x			*y*
		A III 130—133 50 Prozent w. gr.	

	A VI 835		
x			*y*
		A VII 909—914 50 Prozent w. gr.	

Auffallend ist, daß bei Rückverpflanzung der Tumor A von der grauen auf die weiße Maus, das Prozentverhältnis sich ebenso günstig gestaltet hat, als bei fortgesetzter Züchtung auf der weißen Rasse. Man vergleiche die Kolumnen 4 und 5 mit ihren Bezeichnungen für die Passage w. w. gr. w. und w. w. gr. gr. w. und ihren positiven Ergebnissen 70 Prozent und 80 Prozent mit der dritten Kolumne, in welcher die Passage w. w. w. ebenfalls nur 80 Prozent ergeben hat.

Unsere Zahlen liefern in diesem Fall keine Bestätigung für die Angabe von Bashford, daß, wenn die erste Schwierigkeit überwunden und eine Geschwulst von der einen auf die andere fremde Rasse erfolgreich über-

tragen ist, dann weitere Transplantationen in der fremden Rasse fast in demselben Prozentverhältnis gelingen, wie in der Rasse, in welcher der Primärtumor auftrat. Denn bei unserm Tumor ist bei der Züchtung auf der grauen Maus unverkennbar eine Abnahme der Verpflanzungsziffer zu konstatieren, die in einem Versuch A IV bei dreimal wiederholter Übertragung auf die graue Varietät (w. w. gr. gr. gr.) sogar bis auf 6 Prozent gesunken ist.

Eine Ausnahmestellung nehmen das dritte und vierte Experiment (A II 73 und A VI 835) ein, in welchen bei der Übertragung des Tumor A von der weißen auf die graue Rasse eine Transplantationsziffer von 50 Prozent erzielt wurde. Im dritten Experiment ist dies Ergebnis um so auffälliger, als der Kontrollversuch mit der weißen Varietät nur 37 Prozent ergab. Solche Vorkommnisse bestätigen das in der Einleitung Gesagte, daß bei derartigen Experimenten ganz unberechenbare und nicht zu kontrollierende Faktoren das Ergebnis beeinflussen und den Forscher zur Vorsicht in seinen Schlußfolgerungen zwingen.

2. Versuche mit Tumor C, welcher auf der weißen Maus spontan entstanden ist.

Der Tumor C weicht von A in seiner Struktur erheblich ab, unter anderm auch dadurch, daß er häufig größere Blutzysten enthält. Da das Tier zwei isolierte Knoten besaß, die wir als Cα und Cβ unterschieden haben, haben wir mit beiden Übertragungen versucht. Von Cα wurde eine Emulsion hergestellt, die zehn weißen (C I 53 — 62) und zehn grauen Mäusen (C I 48 — 52 und 63 — 67) eingespritzt wurde, in beiden Fällen ohne Erfolg.

Der andere Knoten Cβ wurde teils zur Herstellung einer Emulsion, teils zur Stückchentransplantation benutzt. Mit der Emulsion wurden elf weiße (Cβ 93 — 103) und fünf graue Mäuse (Cβ 88 — 92) behandelt. Während bei letzteren auch diesmal kein Ergebnis erzielt wurde, lieferte bei den weißen Tieren die Überimpfung eine Ausbeute von 18.5 Prozent. Die Transplantation von Stückchen fiel bei fünf grauen Mäusen (Cβ Nr. 83 bis 87) wieder negativ aus; von fünf weißen Mäusen (Cβ Nr. 78 — 82) dagegen erhielten zwei Tiere Geschwülste, die haselnußgroß wurden und sich durch Blutreichtum auszeichneten. Das ergibt die für Überpflanzung eines Primärtumors hohe Ziffer von 40 Prozent.

Während die Übertragung des Primärtumors C von der weißen Stammmaus nur auf weiße Mäuse geglückt ist, hatten bei den Impfgenerationen die Übertragungen auf beide Mäusevarietäten Erfolge zu verzeichnen.

Der auf weißer Maus gezüchtete Tumor C I 80 wurde auf zehn weiße (C II Nr. 189—198) und auf sechs graue Mäuse (C II Nr. 199—204) in Stückchen transplantiert, dort mit einer Ausbeute von 10 Prozent, hier von 16.7 Prozent.

Von der auf der grauen Maus (C II Nr. 202) angegangenen Geschwulst der zweiten Generation wurden mehrere Stückchen am 2. Juli gleichzeitig auf fünf weiße (C III Nr. 581—585) und auf 20 graue Mäuse übertragen (C III 571—580 und 586—595). Bei den weißen Mäusen erhielt ein Tier (Nr. 582) zwei Tumoren, welche am 12. September eine sehr beträchtliche Größe erreicht hatten. Bei den 20 grauen Mäusen war die Impfung in zwei Fällen erfolgreich. Ein Tier mit der Nummer 572 bekam einen Tumor von mehr als Kirschgröße, der am 15. Dezember für eine neue Transplantation benutzt wurde. Bei Nr. 587 entwickelte sich bis zum 21. September eine erbsengroße Geschwulst, welche, da das Tier abhanden kam, nicht weiter verfolgt werden konnte. Die Transplantation auf weiße Mäuse war also in 20 Prozent, auf graue Mäuse in 10 Prozent geglückt.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden Stückchen des auf einer grauen Maus gewachsenen Tumors C III Nr. 572 am 15. Dezember sowohl auf 15 weiße (C IV 765—779) als auf fünf graue Mäuse (C IV 760—764) überpflanzt. Bei letzteren war die Transplantation erfolglos; aber auch unter den weißen Mäusen, deren Bestand infolge einer Darmerkrankung bald stark gelichtet wurde, entwickelte sich nur bei einem Tier eine Neubildung (C IV Nr. 766), welche am 30. Januar etwas mehr wie Kirschengröße erreicht hatte und zur Zucht einer fünften Generation benutzt wurde. Sie wurde von der weißen wieder auf fünf graue Mäuse, die zur Probe einer Vorbehandlung unterworfen worden waren, übertragen. In einem einzigen Fall (20 Prozent) entwickelte sich eine ziemlich rasch wachsende Geschwulst (C V Nr. 894), welche vom 30. Januar bis 20. März mehr als kastaniengroß geworden war. Sie wurde am 20. März zur Züchtung einer sechsten Generation benutzt. Diesmal wurden je sechs Stückchen sowohl auf zehn graue als auf zehn weiße Mäuse überpflanzt. In beiden Fällen entstanden Geschwülste, von denen einige Mitte Mai die Größe einer Kastanie und mehr erreicht hatten. Bei den grauen Mäusen

(C VI Nr. 915—924) waren von den Transplantaten 50 Prozent, bei den weißen (C VI 925—934) dagegen nur 10 Prozent angegangen. Sowohl vom grauen wie vom weißen Stamm des Tumors C VI wurden am 22. April neue Transplantationen ausgeführt, um eine siebente Generation zu züchten Der Tumor C VI Nr. 920 des grauen Stammes, welcher in vier Wochen nach der Operation zu einer höckerigen Kastanie herangewachsen war, wurde erstens auf fünf graue (C VII 995—999) und zweitens auf vier weiße Mäuse (C VII 991—994), und zwar auf jedes Tier vier Stückchen übertragen. Das Resultat war diesmal ein ungünstiges. In der ersten Gruppe ist bis Anfang Juni kein Transplantat angegangen (Ergebnis 0 Prozent), in der zweiten Gruppe ist eine Geschwulst von der Größe eines Kirschkerns entstanden (Ergebnis 25 Prozent). Zum Parallelversuch wurde der auf der weißen Maus gezüchtete Tumor C VI 927 benutzt, der eine höckerige Masse von Pflaumengröße bildete. Er wurde gleichfalls am 22. April auf zehn weiße Mäuse (C VII 980—989) übertragen; von ihnen wurden zwei Tiere tumorkrank. Bei dem einen hatten sich vom 22. April bis 26. Mai, an welchem Tage es starb (C VII Nr. 981), zwei Transplantate zu Geschwülsten von mehr als Erbsengröße entwickelt. Das andere Tier (C VII Nr. 987) zeigte bei seinem am 29. Mai erfolgten Tod eine große zweilappige Geschwulst, die aus Verwachsung von zwei Stücken, die am 14. Mai noch erbsengroß waren, entstanden war.

Der Parallelversuch, die Transplantation des Tumors C VI 927 auf graue Mäuse mußte leider unterbleiben, da unser Vorrat an Versuchstieren ausgegangen war und neues Material sich nicht mehr rechtzeitig beschaffen ließ.

Überblicken wir die Ergebnisse dieser Versuche, die hier übersichtlich zusammengestellt sind, so scheinen sie uns folgendes zu lehren. Obwohl der Tumor C sich offenbar viel schwieriger als A transplantieren läßt und daher auch einen geringern Grad von Virulenz zeigt, ist er doch auf beide Varietäten der Maus in ziemlich gleichen Prozentverhältnissen, die zwischen 7 und 50 Prozent schwanken, übertragbar. Auch Zickzackimpfungen lassen sich mit Erfolg ausführen, indem man den Tumor von der weißen auf die graue Maus, von dieser auf die weiße usw. abwechselnd, überträgt. Fortgesetzte Impfungen des von der weißen Maus abstammenden Tumors auf graue Mäuse scheinen möglicherweise seine Verpflanzungsziffer (Virulenz) herabzusetzen. Man könnte dies wenigstens aus zwei Versuchen

schließen, in denen der Stamm, das eine Mal bei der zweiten, das andere Mal bei der dritten Übertragung von grauer auf graue Maus ausstarb. Jedenfalls ist es auffallend, daß in den Parallelversuchen, in denen derselbe Tumor von der grauen auf die weiße Varietät zurücktransplantiert wurde, er sich in beiden Fällen, dort wenigstens mit 6.7 Prozent, hier mit 25 Prozent entwickelte. Etwas ähnliches wurde auch bei Tumor H beobachtet.

Tabelle von Tumor C.

	w. Stammtumor C	w. w.	w. w. w. 10 Prozent	w. w. gr. w. 20 Prozent	w. w. gr. gr. w. 6.7 Prozent
	(weiße Maus)	C I 78—82 C I 80	C II 189—198	C III 581—585	C IV 765—779 C IV 766
x			C II 199—204 C II 202	C III 571—580 C III 572	C IV 760—764
			16.7 Prozent w. w. gr.	10 Prozent w. w. gr. gr.	0 Prozent w. w. gr. gr. gr.

		w. w. gr. gr. w. gr. w. 10 Prozent	w. w. gr. gr. w. gr. w. w. 20 Prozent	w. w. gr. gr. w. gr. gr. w. 25 Prozent	
		C VI 925—934 C VI 927	C VII 980—989	C VII 991—994	y
	C V 890—894 C V 894	C VI 915—924 C VI 920		C VII 995—999	
	20 Prozent w. w. gr. gr. w. gr.	50 Prozent w. w. gr. gr. w. gr. gr.		0 Prozent w. w. gr. gr. w. gr. gr. gr.	

Aus solchen kleinen Zügen könnte man schließen, daß die Mäusevarietät, auf welcher der Tumor entstanden ist, doch einen adäquateren Boden für seine fortgesetzte Zucht darstellt als die fremde Rasse.

3. Versuche mit Tumor H, welcher auf der grauen Maus spontan entstanden ist.

Die günstigsten Erfolge erzielten wir mit dem Primärtumor H, der auf einer uns eingelieferten grauen Maus gewachsen war. Er wurde auf 20 graue (H I Nr. 436—455) und 10 weiße Mäuse (H I Nr. 426—435) trans-

plantiert. Im ersten Fall entwickelte sich bei einem Tier eine Geschwulst, die, als sie die Größe einer Kirsche erreicht hatte (H I Nr. 451), zur Züchtung einer zweiten Impfgeneration benutzt wurde. Dagegen war die Übertragung von der grauen auf die weiße Maus beim ersten Versuch nicht geglückt.

Erheblich günstiger gestaltete sich das Verhältnis bei der Zucht der zweiten Impfgeneration. Von dem kirschkerngroßen Tumor der grauen Maus (H I Nr. 451) wurden am 21. März 1907 je vier Stückchen auf 15 graue und 10 weiße Mäuse übertragen mit einem über alles Erwarten günstigen Ergebnis. Denn schon nach drei Wochen ließ sich in vielen Fällen das Vorhandensein von etwa erbsengroßen Impftumoren unter der Rückenhaut feststellen. Der Erfolg war bei der Überpflanzung auf graue und auf weiße Mäuse fast der gleiche. Bei einer am 3. Juni 1907 vorgenommenen Feststellung hatten von den grauen Tieren (H II Nr. 935—949) 86 Prozent, von den weißen (H II Nr. 950—959) 80 Prozent Geschwülste bekommen, entweder von der Größe einer Bohne oder einer Kirsche oder selbst einer Walnuß und Kastanie.

Um eine dritte Generation zu züchten, wurden die Versuche in vier verschiedenen Weisen ausgeführt. Erstens wurden von einem auf einer grauen Maus entstandenen großen Tumor von höckeriger Beschaffenheit (H II Nr. 946) je vier Stückchen am 7. Mai auf fünf graue (H III Nr. 1006 bis 1010) und auf fünf weiße Mäuse (H III Nr. 1011—1015) übertragen. Zweitens wurde in einem an demselben Tage ausgeführten Parallelversuch in gleicher Weise die Übertragung des auf der weißen Maus gezüchteten kirschgroßen Tumors (H II Nr. 950) auf fünf graue (H III Nr. 1016—1020) und fünf weiße Tiere (H III Nr. 1021—1025) vorgenommen.

In der ersten Gruppe war das Ergebnis ein annähernd gleich günstiges bei der Übertragung von grauen auf graue sowie von grauen auf weiße Mäuse. Es betrug dort 60 Prozent, hier 80 Prozent nach einer am 25. Juni vorgenommenen Feststellung. Zu dieser Zeit hatten die sich entwickelnden Geschwülste entweder die Größe einer Erbse oder eines Kirschkerns erreicht. In der zweiten Gruppe war nur die Verpflanzung von der weißen auf die graue Maus, und zwar auch in 80 Prozent, geglückt, dagegen nur in einem Fall von der weißen auf die weiße Maus, und zwar war er auf ihr erst verspätet zur Ausbildung gekommen.

Auf den ersten Blick könnte man in diesem Ergebnis einen Widerspruch finden, da hier ja der Erfolg gerade umgekehrt ist, als man er-

warten sollte. Wenn man sich aber erinnert, daß der Primärtumor auf der grauen Maus entstanden war, dann kann man das Ergebnis auch in der Weise interpretieren: der von der weißen auf graue Mäuse übertragene Tumor H II hat sich auf diesen besser entwickelt, weil er wieder auf seinen ursprünglichen und ihm daher adäquateren Nährboden zurückversetzt wurde; auf weißen Mäusen dagegen ist er nicht zur Entwicklung gekommen, weil er zum zweitenmal unter weniger zusagende Kulturbedingungen, nämlich wieder auf die weiße Varietät, auf welcher er ja von Haus aus nicht gewachsen war, durch Transplantation gebracht wurde.

Im ganzen scheint sich der Tumor H auf beide Varietäten der Maus annähernd gleich gut übertragen zu lassen, wie die tabellarische Zusammenstellung der Versuche mit ihren Prozentverhältnissen lehrt. Dabei muß

Tabelle von Tumor H.

	gr. w. 0 Prozent H I 426—435	gr. gr. w. 80 Prozent H II 950—959 H II 950	gr. gr. gr. w. 80 Prozent H III 1011—1015	gr. gr. w. w. 20 Prozent H III 1021—1025
Stammtumor H (graue Maus)	H I 436—455 H I 451 5 Prozent gr. gr.	H II 935—949 H II 946 86 Prozent gr. gr. gr.	H III 1006—1010 60 Prozent gr. gr. gr. gr.	H III 1016—1020 80 Prozent gr. gr. w. gr.

allerdings hervorgehoben werden, daß sich ein sicheres Resultat erst durch eine über längere Zeit festgesetzte Züchtung gewinnen läßt.

Bemerkenswert ist, daß der von der grauen Maus abstammende und auf der weißen Maus vorübergehend gezüchtete Tumor H II 950 bei seiner Rücktransplantation auf eine graue Maus (H III 1016—1020) eine größere Verpflanzungsziffer zeigte, als bei der fortgesetzten Züchtung auf der weißen Maus (H III 1021 - 1020). Man vergleiche die beistehende Tabelle. Ein ähnliches Verhältnis konnte auch bei Tumor A und C beobachtet werden.

Auch das Wachstum des Tumors H II ist in unseren Versuchen auf der grauen wie auf der weißen Varietät ein fast gleich gutes. Sehr schön wird dieses Verhältnis veranschaulicht durch die photographische Aufnahme von zwei Tieren (Fig. 7 und 8), unter deren Rückenhaut im Laufe von drei Monaten sich ziemlich gleich umfangreiche Riesengeschwülste ent-

wickelt hatten, so daß es uns zweckmäßig erschien, sie zu töten. Ganz überraschend groß ist der Umfang der Geschwulstmasse, verglichen mit dem Umfang der Leibeshöhle, wie die Figuren 4*a* und *b* uns lehren. Dieselben sind Photographien von zwei Gefrierschnitten, welche an den Stellen, wo die beiden Tumoren ihren größten Querdurchmesser zeigten, durch die beiden Tiere hindurchgelegt wurden, nachdem sie zwei Tage in der Gefrierkammer der Tierärztlichen Hochschule bei 5° Kälte aufbewahrt und steinhart durchgefroren waren. Die mit feiner Laubsäge ausgeschnittene, etwa 1 cm dicke Platte wurde darauf noch in Formalin fixiert und mit Trichloressigsäure entkalkt, um dünnere Schnitte mit dem Mikrotom nach vorausgegangener Einbettung anzufertigen. Nach ihnen wurden die genauen Grenzen der Geschwülste in die photographischen Aufnahmen (Fig. 4*a* und *b*) eingetragen.

Wenn wir jetzt noch auf die ganze Versuchsreihe einen Rückblick werfen, so haben wir für drei histologisch verschiedene und gut charakterisierte Mäusetumoren, mit denen wir die vorliegende Frage geprüft haben, den unwiderleglichen Nachweis geführt, daß sie sich auf weiße und graue Varietät der Maus, von der weißen auf die graue und umgekehrt, und zwar mit einem recht günstigen Ergebnis, transplantieren lassen, wenn auch gewisse Unterschiede wohl vorhanden sind. Wir glauben hierdurch ein Gegengewicht gegen die weit verbreitete Ansicht geschaffen zu haben, als ob das Mäusekarzinom nur zwischen sehr nahe verwandten Individuen einer Rasse übertragbar sei, und als ob schon die Zucht an verschiedenen Orten und verschiedene Ernährungsweise ein Hindernis für erfolgreiche Transplantation sei. Etwas mehr Vorsicht bei der Beurteilung und Deutung von negativen Ergebnissen einer versuchten Übertragung scheint uns im Hinblick auf das Mitgeteilte wohl geboten zu sein. Man vergleiche hierzu auch die in der Einleitung angestellten Betrachtungen über den Wert der positiven und negativen Ergebnisse biologischer Experimente und über die Unsicherheit, in welcher wir uns über die Herkunft der zu den Versuchen benutzten weißen Mäuse befinden, da sie durch Händler weit verschickt und von Land zu Land, von Stadt zu Stadt ausgetauscht werden. (Siehe S. 12.)

Kapitel III.

Erforschung der Vita propria der Gewebe durch Transplantation von Geschwülsten.

Bei der Beschäftigung mit den Mäusetumoren trat uns auch der Gedanke nahe, daß sie zu den geeignetesten Objekten gehören, an welchen sich die Frage nach dem Überleben von Gewebsstücken, nach ihrer »Vita propria«, mit Sicherheit beantworten läßt. Zwar haben schon häufig namentlich pathologische Anatomen und Chirurgen Experimente darüber angestellt, wie viele Tage und Wochen Epithel-, Periost- oder andere Gewebsstückchen, wenn sie von dem lebenden oder eben getöteten Tiere abgetrennt und unter geeigneten Bedingungen, vor Fäulnis geschützt, aufbewahrt werden, noch lebend bleiben, obwohl sie der Ernährung durch den Blutkreislauf entbehren. Die Prüfung, ob sie noch am Leben sind, wird bei derartigen Experimenten in der Weise ausgeführt, daß die abgetrennten und aufbewahrten Gewebsstückchen wieder einem artgleichen, lebenden Tiere an geeigneter Stelle nach bestimmter Zeitdauer implantiert werden. Ob die Implantate noch lebend oder abgestorben sind, muß sich bei weiterer Beobachtung dann daran erkennen lassen, daß sie im erstern Fall wachsen und Zellteilungen zeigen, während sie im andern Fall vom Wirtsgewebe als ein toter Fremdkörper unter Ansammlung von Leukozyten resorbiert werden.

Trotz zahlreicher Untersuchungen ist die Frage noch eine wenig geklärte. An der Zuverlässigkeit und Richtigkeit mancher Literaturangaben sind Zweifel gewiß gerechtfertigt. Es ist nicht immer leicht zu entscheiden, ob das wachsende Gewebe vom Transplantat oder vom Wirt herrührt; auch ist gerade dieser entscheidende Punkt nicht immer mit der erforderlichen Gründlichkeit durch Beobachtung festgestellt worden. Auf der anderen Seite weiß man, daß die Transplantation von Geweben, die unter den günstigsten Bedingungen direkt von einem auf das andere artgleiche Tier übertragen werden, in vielen Fällen nicht gelingt, daß ein Anheilen nicht

eintritt und das Transplantat als Fremdkörper resorbiert wird. Daher kann das Ausbleiben des Erfolges bei der Transplantation nicht als absolutes Kriterium, daß das benutzte Gewebe tot gewesen sei, angesehen werden. Wertvoll ist in dieser Frage nur das wirklich positive und durch genaue Untersuchungen über jeden Zweifel sichergestellte Ergebnis.

In dieser Beziehung aber bietet die Verwendung von geeigneten Mäusetumoren zur Prüfung der aufgeworfenen Frage die günstigsten Aussichten. Denn Stücke von ihnen lassen sich, wie von Anderen und uns sichergestellt ist, von einem Tier auf ein anderes mit einem hohen Grad von Sicherheit, der in manchen Fällen 80—100 Prozent beträgt, transplantieren. Der unter die Haut eingepflanzte, wachsende Tumor ist ferner ein so charakteristisches Gebilde, daß seine Abstammung von übertragenen Tumorzellen nicht angezweifelt werden kann.

Einige wertvolle Vorarbeiten liegen auch bereits in der Literatur vor. In der Zusammenfassung seiner »experimentellen Karzinomstudien an Mäusen« erwähnt Ehrlich (1906, S. 93) eine Beobachtung, »daß sich Tumorzellen nach einem zweijährigen Aufenthalt im Kältespind bei 8°—12° unter Null noch als transplantabel erwiesen haben«. Allerdings wurde dieses überraschende Resultat unter 60 Impfungen nur ein einziges Mal erzielt. Der Tumor wuchs in diesem einzigen Fall, wie Ehrlich weiter mitteilt, in zwei Monaten zu dem Umfang einer Kirsche. »Mikroskopisch ließ er, neben ausgedehnten Degenerationen, ein durchaus solides, alveoläres Karzinom erkennen, das dem Typus der Ausgangsgeschwulst vollkommen entsprach. Ob mit dem Zeitraum von zwei Jahren die Grenze der Zellvitalität unter den von uns gewählten Bedingungen erreicht ist, bleibt um so mehr eine offene Frage, als wir bei unseren Versuchen, sowohl beim Einfrieren als auch Auftauen, in wenig vorsichtiger Weise vorgegangen sind. Auch die gewählte Temperatur ist durchaus willkürlich gewesen. Ich halte es daher für durchaus möglich, daß bei Anwendung bestimmter Kautelen und der Wahl einer optimalen Temperatur einzelne Zellen noch viele Jahre hindurch zu konservieren sind.«

Auch Michaelis (1905, S. 4) erwähnt, daß er mit »Tumormaterial, welches fünf Tage lang im Eisschrank aufbewahrt worden, ja sogar mit solchem, welches eine halbe Stunde in flüssiger Luft eingefroren war, noch positive Resultate erhalten habe«. Doch sind von ihm genauere Angaben über diese Versuche, über die Zahl der erfolgreichen und erfolglosen

Impfungen, über die Entwicklung der Tumoren bis jetzt nicht veröffentlicht worden.

Angesichts dieser spärlichen und mehr gelegentlichen Mitteilungen schienen uns genauere Untersuchungen bei der Wichtigkeit der Frage nach dem Überleben abgetrennter Gewebsteile wohl am Platze. Sie wurden unter strenger Beobachtung der Vorschriften der Asepsis ausgeführt. Je nachdem das Versuchstier einen größeren oder mehrere kleinere Tumoren hatte, wurden nach ihrer Herausnahme entweder nur abgetrennte Stücke oder ganze Exemplare in sterile Gaze sofort eingehüllt und in Petrischalen eingeschlossen, die zuvor durch Hitze sterilisiert worden waren. Um einen Wasserverlust der Gewebe durch Eintrocknung zu vermeiden, wurden die Glaswände mit einigen Tropfen abgekochten Wassers befeuchtet. Die sorgfältig geschlossenen Petrischalen wurden bis zum späteren Gebrauch in einem Eisschrank, dessen Temperatur zwischen 0° und + 2° C schwankte, aufbewahrt. Ein auch nur vorübergehendes Gefrieren der Geschwülste wurde vermieden. Bei jedem Versuch wurde ein Teil des Tumormaterials sofort auf eine Anzahl von Kontrollmäusen transplantiert, um die Virulenz der frisch herauspräparierten Geschwulststückchen festzustellen und einen Maßstab zu gewinnen, wie sich im Vergleich hierzu der Erfolg bei der Transplantation der längere Zeit in Kälte aufbewahrten Stücke gestaltet. Es wurden im ganzen fünf Versuche mit unserm Tumor A bis jetzt ausgeführt.

Erster Versuch.

Von zwei weißen Mäusen wurden mächtige Impftumoren (A III Nr. 136 und Nr. 141) der dritten Generation, welche sich von Tumor A II Nr. 73 nach zwei Monaten, elf Tagen subkutan entwickelt hatten, freipräpariert und Stücke von ihnen fünf Tage im Eisschrank aufgehoben. Die sogleich an 20 Kontrolltieren (A IV Nr. 301—320) vorgenommene Implantation des frischen Materials war bei elf Tieren erfolgreich, ergab also eine Verpflanzungsziffer des Tumors von 55 Prozent.

Am 21. Mai wurden von den auf Eis aufbewahrten Geschwülsten zwei kleine Stückchen bei 20 weißen Mäusen (A IV Nr. 361—380) unter die Rückenhaut implantiert, und zwar von Tumor A III Nr. 136 ein Stückchen auf die rechte und von Tumor A III Nr. 141 auf die linke Körperseite. Nach drei Wochen waren schon kleine, linsengroße, harte Knöt-

chen bei einem Teile der Versuchstiere unter der Rückenhaut durchzufühlen. Im ganzen haben in dem Versuche 13 von den 20 Tieren, also 65 Prozent, Tumoren erhalten, meist nur auf der linken Seite. In drei Fällen (Nr. 367, 370, 377) kamen beide Implantate zur Entwicklung. Einige Tumoren haben bis zum November und Dezember die ansehnliche Größe einer Walnuß erreicht und sind zum Teil zu weiteren Versuchen verwandt worden, andere waren erst nach einer längeren Latenz wahrnehmbar geworden und zeigten ein auffallend langsames Wachstum.

Das Ergebnis dieses ersten Versuchs muß als ein sehr günstiges bezeichnet werden; denn das Material ist, trotzdem es schon fünf Tage vom lebenden Körper abgetrennt war, doch ebenso entwicklungsfähig wie das frisch transplantierte geblieben, ja es hat sich sogar das Prozentverhältnis der angegangenen Tumoren noch etwas günstiger gestellt, da es in einem Falle 65 Prozent, im andern Falle 55 Prozent betrug.

Zweiter Versuch.

Am 14. Juni 1906 wurden von einer weißen Maus zwei große Tumoren der fünften Generation (A V Nr. 270) durch Operation entfernt und der eine von ihnen elf Tage (vom 14. bis 25. Juni) im Eisschrank in der früher angegebenen Weise aufbewahrt, der andere wurde sogleich zur Transplantation von mehreren Stückchen unter die Rückenhaut von fünf Kontrolltieren (A VI Nr. 511—515) benutzt. Nur bei einem Tiere blieb die Transplantation erfolglos, da an Stelle der Impfmasse ein kleiner Eiterherd entstand, dessen Inhalt sich nach zehn Tagen nach außen entleeren ließ, die vier anderen erhielten meist auf beiden Seiten rasch wachsende Geschwülste, die in drei Fällen im August die Größe eines Taubeneies erreicht hatten. Die Virulenz des Kontrollmaterials beträgt daher 80 Prozent.

Der im Eisschrank aufbewahrte Tumor war nach elf Tagen bei Öffnung der Petrischale frei von Geruch geblieben, hatte seine harte Konsistenz und sein frisches Aussehen vollkommen bewahrt. Es wurden von ihm je zwei Stückchen, links ein größeres, rechts ein kleineres unter die Rückenhaut von 15 weißen Mäusen transplantiert (A VI Nr. 536—550). Von ihnen haben elf Tiere, mithin 72.6 Prozent, meist auf der linken Körperseite Geschwülste erhalten, die sich in der Mehrzahl der Fälle erst

nach 18 Tagen (am 13. Juli) als harte Knötchen von der durchschnittlichen Größe eines Hirsekorns unter der Haut durchfühlen ließen. Viele Tumoren haben sich in dieser Versuchsreihe in drei Monaten bis zur Größe einer Kastanie und mehr entwickelt (A VI Nr. 536, 539, 540, 542, 544, 545, 546, 548). In zwei Fällen wurden Riesentumoren erzielt (A VI Nr. 544 und 548).

Dritter Versuch.

Einer weißen Maus (A IX Nr. 412) wurden mehrere Tumoren neunter Generation, welche durch Transplantation zahlreicher Stücke unter die Rücken- und Bauchhaut entstanden waren, am 31. Oktober exstirpiert. Von ihnen wurden drei im Eisschrank aufbewahrt, ein vierter aber sogleich benutzt, um je vier Stückchen unter die Rückenhaut von vier Kontrolltieren (A X Nr. 676—680) zu transplantieren. Nach drei Wochen waren bei drei Mäusen mehrere linsengroße Knötchen entstanden, die sich allmählich zu Geschwülsten weiter vergrößerten. Bei der vierten Maus bildeten sich die ebenfalls fühlbaren Knötchen von der Größe eines Gersten- und Mohnkorns später wieder zurück. Die Verpflanzungsziffer des Tumors A IX Nr. 412 beträgt mithin 75 Prozent.

Nach zehn Tagen wurden zwei in der Kälte aufbewahrte Tumoren, welche etwa die Größe einer kleinen Bohne zeigten, auf neun weiße Mäuse (A X Nr. 707—715) transplantiert. Sie waren gut erhalten und geruchfrei, dagegen an der Oberfläche ein wenig eingetrocknet, weil der Raum in der Petrischale wohl nicht feucht genug gewesen war. Unter die Rückenhaut wurden vier Stückchen transplantiert, zwei größere auf die linke, zwei kleinere auf die rechte Seite. Bei zwei Mäusen war nach zwei Wochen je ein kleines, hirsekorngroßes Knötchen zu fühlen, das sich in den nächsten Wochen allerdings nur sehr langsam vergrößerte und am 2. Januar (nach 85 Tagen) bei dem einen Tiere die Größe einer Kirsche, bei dem anderen die Größe eines Pfefferkorns erreicht hatte. Letzteres hatte sich am 14. Juni wieder vollständig rückgebildet. Bei dem anderen Tiere (Nr. 707) ergab die am 14. April vorgenommene Sektion die Anwesenheit zweier Geschwülste von der Größe einer Kirsche. Der Erfolg bei der Transplantation des zehn Tage im Eisschrank aufbewahrten Tumors beträgt mithin 11 Prozent (bzw. 22 Prozent, wenn man annimmt, daß das Pfefferkorn auch eine echte Geschwulst war, die sich nachträglich zurückgebildet hat).

Ein dritter Tumor war 25 Tage (vom 31. Oktober bis 24. November) im Eisschranke geblieben; er wurde auf 14 weiße Mäuse transplantiert. Bis zum 2. Januar war bei keinem Tier auch nur der Anfang einer Geschwulstbildung nachzuweisen. Auch die weitere Beobachtung bis Ende Mai hat an diesem Ergebnis nichts mehr geändert.

Vierter Versuch.

Von der fünf Tage auf Eis konservierten Geschwulst A III Nr. 141 war bei der Transplantation auf die weiße Maus (A IV Nr. 371) in einem halben Jahr (in der Zeit vom 21. Mai bis 13. Dezember) ein Tumor, größer als der Dotter eines Hühnereies, entstanden. Nach seiner Herausnahme wog er 16 g. Er hatte eine festere Konsistenz, als sie sonst Geschwülste dieser Größe zeigen, und glich auf dem Durchschnitt in seiner Färbung außerordentlich dem Querschnittsbilde durch ein frisches Gehirn, indem seine Marksubstanz weißlich, seine Rinde graurötlich aussah. Mehrere Stücke von ihm wurden abermals in zwei Petrischalen eingeschlossen und in den Eisschrank gesetzt. Andere Stücke wurden sofort frisch verwandt, ein Teil zur Impfung von fünf Kontrollmäusen (A V Nr. 750—754), denen acht Stücke unter die Rückenhaut und acht unter die Bauchhaut eingepflanzt wurden. In allen fünf Fällen kam es zur Entwicklung mehrfacher großer Geschwülste. Die Virulenz des Tumors beträgt daher 100 Prozent.

Nach 16 Tagen wurde ein Teil des im Eisschrank aufgehobenen Materials am 29. Dezember fünf Mäusen unter die Rückenhaut, jedem Tiere vier Stückchen, implantiert (A V Nr. 840—844). Am 2. Februar war noch nirgends der Anfang einer Neubildung zu beobachten, sie blieb auch in den folgenden Monaten aus.

Mit dem Reste des Materials wurden am 31. Dezember (also nach 18 Tagen) sieben junge Mäuse behandelt, indem einer jeden vier Stückchen unter die Rückenhaut gebracht wurden (A V Nr. 845—859). Am 28. Januar waren bei zwei Tieren kleine Knötchen zu fühlen. Bei dem einen Tiere hatte sich das Knötchen am 2. Februar wieder rückgebildet, bei dem anderen dagegen war es bis zur Größe eines Kirschkerns weiter gewachsen. Bei drei anderen Mäusen, bei welchen am 2. Februar der Anfang einer Geschwulstbildung sich nicht durch Palpation hatte feststellen lassen, trat derselbe einige Wochen später noch ein. Es entstanden in diesen Fällen

sogar sehr große Tumoren, welche am 10. April den Umfang einer Kastanie und noch mehr erreicht hatten, so daß sie im Protokolle als Riesentumoren bezeichnet wurden. In einem Falle betrug das Gesamtgewicht der Maus (A V Nr. 850) 24.2 g; die freipräparierte und abgetrennte Geschwulstmasse dagegen wog für sich 6.95 g oder in runder Zahl 7 g.

Das Ergebnis ist in zweifacher Hinsicht von besonderem Interesse. Denn einmal lehrt es, daß selbst bei einem Aufenthalte von 18 Tagen im Eisschranke doch noch 56 Prozent der Transplantationen erfolgreiche waren, und liefert so eine Bestätigung des zweiten Versuchs, in welchem wir bei elftägigem Aufenthalte 72.6 Prozent positive Fälle erhalten hatten. Zweitens aber ist in diesem vierten Versuch auch wieder die schon früher beobachtete Latenz von Interesse, da bei drei Tieren (A V Nr. 848, 849, 850) erst sehr spät die Geschwulstkeime, die sich vorübergehend wegen ihrer Kleinheit nicht nachweisen ließen, zu wachsen anfingen.

Fünfter Versuch.

Nachdem das Überleben von Geschwulstteilchen, die wenige Grade über dem Gefrierpunkt mehrere Wochen steril aufbewahrt worden waren, sich mit aller Sicherheit hatte feststellen lassen, wurde auch die Frage geprüft, ob das gleiche noch der Fall ist, wenn die Aufbewahrung bei einer Temperatur von mehreren Graden unter Null geschieht. Zu dem Zwecke wurde ein mittelgroßer Tumor von A VI 838 frei präpariert, in einer sterilisierten Petrischale, die zugebunden und versiegelt wurde, eingeschlossen und in die Gefrierkammer der Tierärztlichen Hochschule bis zum 15. April gebracht. Nach den Angaben des Dieners schwankt in dem Raum die Temperatur zwischen 2° und 5° C unter Null.

Als am 15. April die Petrischale abgeholt und geöffnet wurde, war die Geschwulst vollständig durchgefroren und hart anzufühlen. Sie wurde in einem kühlen Zimmer während zweier Stunden langsam aufgetaut und dann zur Transplantation auf 20 weiße Mäuse benutzt, von denen einer jeden vier Geschwulststückchen unter die Rückenhaut gebracht wurden.

Bei mehrfachen Prüfungen, die Mitte Mai und Juni, Anfang und Mitte Juli vorgenommen wurden, war bei keinem der Tiere das geringste Anzeichen einer beginnenden Tumorbildung festzustellen. Zwar haben wir von vornherein auf Grund der Erfahrungen, die wir bei den anderen Ex-

perimenten in der Frage der Vita propria der Gewebe gemacht haben, mit einer Verzögerung in der Entwicklung von Geschwulstkeimen gerechnet, wenn es zu einer solchen überhaupt kommen sollte. Nachdem aber jetzt schon drei Monate seit Vornahme der Transplantation verflossen sind, glauben wir kaum noch auf ein positives Ergebnis in einem der Fälle rechnen zu dürfen.

Nach den in der Einleitung gegebenen Ausführungen ist die Frage, ob Gewebsteile von Warmblütern nach mehrwöchigem Einfrieren bei Temperaturen unter 0° ihre Vita propria bewahren können, durch ein derartiges negatives Experiment, da hierüber eine positive Angabe von Ehrlich vorliegt, keineswegs entschieden; wir werden daher nicht nur die mit dem gefrorenen Tumor geimpften Tiere des bis jetzt negativ gebliebenen Versuchs noch weiter kontrollieren, in Anbetracht der Möglichkeit einer besonders langen Latenz, sondern gelegentlich auch weitere Versuche in der gleichen Richtung anstellen. Denn bei der Wichtigkeit der Frage bedarf die einzige auf S. 56 referierte Beobachtung, daß Tumorzellen nach zweijährigem Aufenthalt im Eisschrank bei 8°—12° unter Null (1906, S. 93) und nach Verimpfung auf 60 Mäuse eine Geschwulstentwicklung bei einem Tier hervorgerufen haben, noch weiterer Bestätigung durch ausgedehntere Untersuchungen, die hoffentlich auch in Frankfurt fortgesetzt worden sind.

Bei den mit dem überlebenden Impfmaterial ausgeführten Transplantationen war in manchen Fällen, auf die schon an verschiedenen Stellen aufmerksam gemacht worden ist, deutlich beobachtet worden, daß die Implantate sich erst sehr verspätet, oder wie man auch sagen kann, nach langer Latenz entwickelten. Hiervon abgesehen, fiel uns auch beim Vergleich mit normalen Transplantationen auf, daß in der ersten Zeit nach der Überimpfung die angehenden Keime von Geschwülsten, die längere Zeit im Eisschrank aufbewahrt worden waren, sehr langsam wuchsen und erst später ein rascheres Tempo einschlugen. In diese Wachstumsverhältnisse kann man sich durch eine graphische Darstellung, durch Konstruktion von Kurven, einen lehrreichen Einblick verschaffen (vgl. die Tabellen auf S. 63 und 64).

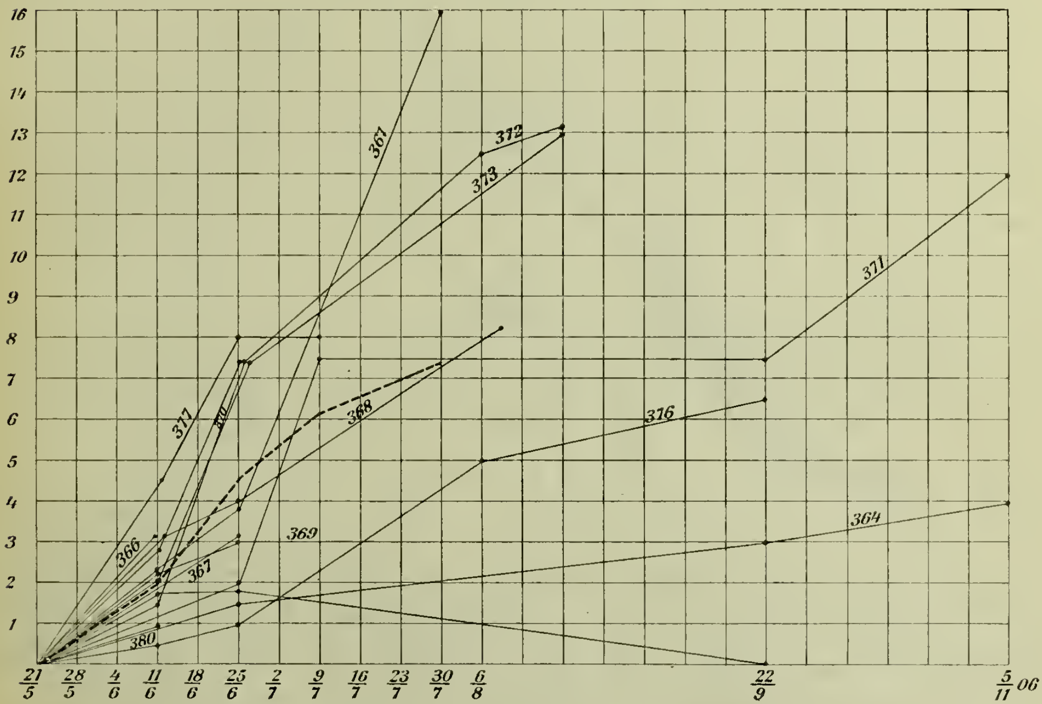
Die beigefügten Wachstumskurven sind in der Weise erhalten worden, daß als Abszisse die Zeit, die nach der Überpflanzung verstrichen ist, als Ordinate die beim Untersuchen gefundene Größe eingetragen wurde. Die

Größenbemessungen sind willkürlich in Grade eingeteilt: Grad 16 bezeichnet einen »Riesentumor«, Grad 11 die Größe einer Kastanie oder Walnuß, Grad 7 die einer Kirsche, Grad 3 die einer Erbse, Grad 2 und Grad 1 die eines Pfeffer- und eines Hirsekornes.

Wachstumskurve 1.

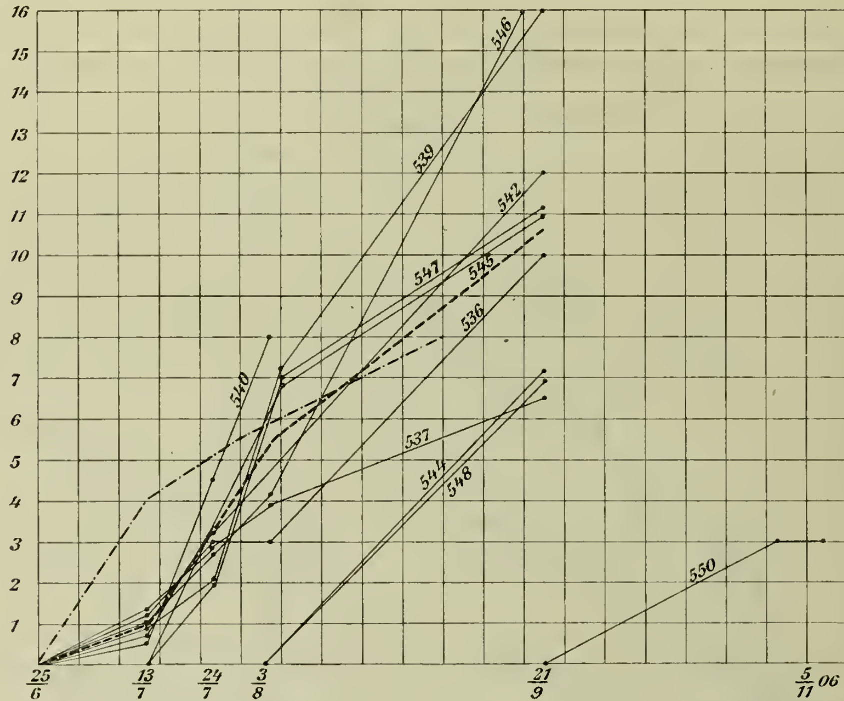
Wachstumskurven der Impfgeschwülste, welche der fünf Tage auf Eis aufbewahrte Tumor A III 141 geliefert hat.

Mittlere Wachstumskurve — — —.



Wachstumskurve 2.

Wachstumskurven der Impfgeschwülste, welche der zehn Tage auf Eis aufbewahrte Tumor A V 270 geliefert hat.
Mittlere Wachstumskurve — — —.
Mittlere Wachstumskurve der gleichen Impfgeneration ohne Aufbewahrung verpflanzt ·—·—·—·
(abgeleitet aus A VI 421—425, 481—485).



Die Kurven stellen erstens das in vielen Fällen verspätete Auftreten, zweitens das anfangs besonders stark verlangsamte Wachstum der Kältetumoren dar. Der zweite Punkt tritt besonders klar durch den Vergleich der ·—·—·—· und der — — — Kurven hervor, von denen die ·—·—·—· die mittlere Wachstumsgröße einer frisch verimpften Geschwulst, die — — — die mittlere Wachstumsenergie der fünf und zehn Tage aufbewahrten Geschwülste zeigen. Die ·—·—·—· Kurve ist im Anfange gegen die Abszisse konvex, die — — — Kurve ist im Beginn gegen die Abszisse konkav, um erst nach geraumer Zeit, etwa einem Monat nach der Verimpfung, die normale konvexe Gestalt anzunehmen.

Zusammenfassung der wichtigeren Ergebnisse.

1. Primärtumoren von Mäusen sind schwieriger zu transplantieren als Impftumoren.

2. Bei Transplantationen eines Tumors, die durch mehrere Generationen fortgesetzt werden, läßt sich eine allmähliche Steigerung der Verpflanzungsziffer auf 50, 60, 70 Prozent, bei manchen Geschwülsten sogar auf 80 bis 100 Prozent, wahrnehmen. Die Tumoren erhalten infolge fortgesetzter Transplantation, wie Ehrlich zuerst festgestellt hat, eine größere »Virulenz«.

3. Die Steigerung der Verpflanzungsziffer ist keine gleichmäßig ansteigende, sondern vollzieht sich, wie schon Bashford beobachtet hat, in Intervallen derart, daß Tumoren mit hoher Verpflanzungsziffer vorübergehend zu Tumoren werden, die bei weiterer Transplantation eine geringere Ausbeute liefern.

4. Verschiedenartige, in ihrer histologischen Struktur unterscheidbare Tumoren der Maus lassen sich teils leichter, teils schwerer transplantieren. Unter den von uns benutzten Geschwülsten besaßen A und H eine erheblich höhere Verpflanzungsziffer als C und M.

5. Mäusetumoren können auf eine andere, wenn auch nahe verwandte Spezies, wie die Ratte, nicht transplantiert werden. Es gelten für diese Geschwülste dieselben Regeln, welche bei Transplantationen im Tier- und Pflanzenreich ermittelt worden sind (vgl. O. Hertwig: »Allgemeine Biologie«, 2. Aufl., 1906, Kap. XV, Die Lehre von der vegetativen Affinität).

6. Die auf der weißen Maus spontan entstandenen Geschwülste A und C wie der einer grauen Maus entstammende Primärtumor H lassen sich sowohl auf die weiße wie graue Varietät der Maus übertragen und in mehreren Generationen fortzüchten. Desgleichen lassen sich Reihen von Zickzacktransplantationen von weiß auf grau und von grau auf weiß usw. durchführen.

Doch ist an der ungleichen Höhe der Verpflanzungsziffer hierbei immerhin wahrzunehmen, daß die Mäusevarietät, auf welcher der Tumor spontan entstanden ist, auch bei fortgesetzter Transplantation für ihn einen geeigneteren, adäquateren Nährboden abgibt als die fremde Varietät.

7. Die Abstammung der Mäuse gleicher Varietät aus verschiedenen Zuchten, aus verschiedenen Ländern und Städten (Kopenhagener, Pariser, Berliner, Frankfurter usw. Mäuse) scheint uns für den Erfolg der Transplantation nicht von der ausschlaggebenden Bedeutung zu sein, die ihr von vielen Forschern zugeschrieben wird.

8. Unter Mäusen desselben Stammes finden sich immer vereinzelte Individuen, bei denen die Transplantationen auch bei tadelloser Ausführung erfolglos bleiben, selbst dann, wenn sie in kürzeren oder längeren Intervallen mehrmals hintereinander ausgeführt werden. Wir erklären diesen Mißerfolg aus einer angeborenen, größeren, individuellen Resistenz einzelner Tiere gegenüber der Einverleibung körperfremden Gewebes und bezeichnen in diesem Sinne die Individuen, auf welchen sich Geschwulstkeime nicht zur Entwicklung bringen lassen, als »Immuntiere«.

9. Bei Mäusen, die schon einen kleineren oder größeren Tumor besitzen, können mit Erfolg noch weitere Transplantationen zum zweiten und dritten Male vorgenommen werden. Die Erkrankung an einer Geschwulst liefert daher keinen Schutz gegen eine zweite und dritte Infektion mit Geschwulstmaterial.

Wenigstens gilt dies für die von uns hierauf genauer untersuchte Geschwulst A, mit welcher sich eine atreptische Immunität im Sinne Ehrlichs jedenfalls nicht erzielen läßt.

10. Dadurch, daß man zahlreiche (15—20) Geschwulststückchen einem einzelnen Tier an verschiedenen Körperstellen unter die Haut implantiert (Massentransplantation), kann man es zwingen, eine enorme Geschwulstmasse zu produzieren, welche in wenigen Wochen dem Ausgangsgewicht des Versuchstieres gleichkommt und dadurch zu einer Verdoppelung des Körpergewichts führt.

11. Die Tumoren der Maus sind ein geeignetes Objekt, um an ihnen die Frage nach dem »Überleben von Gewebsteilen« oder die »Vita propria der einzelnen Zellen« zu studieren.

12. Geschwulststücke, die nach Entfernung aus der Maus 5—20 Tage steril bei einer Temperatur von 1—2 Grad über Null aufbewahrt worden sind, können noch mit Erfolg auf gesunde Mäuse derart überpflanzt werden, daß aus ihnen nach kurzer Zeit sich wieder neue, rasch wachsende Geschwülste entwickeln. Es folgt aus diesen Versuchen, daß in den Geschwulststückchen, trotzdem sie von Blut und Säften nicht mehr durchströmt werden,

größere oder kleinere Zellgruppen am Leben bleiben und unter günstigen Bedingungen wieder zum Ausgangspunkt von Geschwülsten werden, in denen sich die charakteristischen Eigenschaften des ursprünglichen Ausgangstumors Punkt für Punkt erhalten finden.

13. Bei Verpflanzung der längere Zeit aufbewahrten Geschwulststücke ist häufig eine ausgedehntere Ruheperiode (Latenz) zu beobachten, während welcher ein Wachstum, wenn überhaupt, nur in sehr langsamer Weise stattfindet.

14. Aus der Tatsache, daß Geschwülste der Maus, welcher histologischen Struktur sie immer seien, ihren charakteristischen Aufbau bei Transplantationen durch viele Generationen hindurch auf das strengste bewahren, läßt sich der sichere Schluß ziehen, daß die wiederholte Geschwulstbildung immer nur durch Vermehrung von Gewebszellen, die von der zuerst erkrankten Stammaus herrühren, vor sich geht.

Ob außerdem noch Mikroorganismen, sogenannte »Krebserreger«, als Reiz zur Vermehrung und zum späteren Zerfall des Tumorgewebes mitwirken, ist eine Frage, die zur Zeit nach unserer Ansicht weder mit ja noch nein beantwortet werden kann.

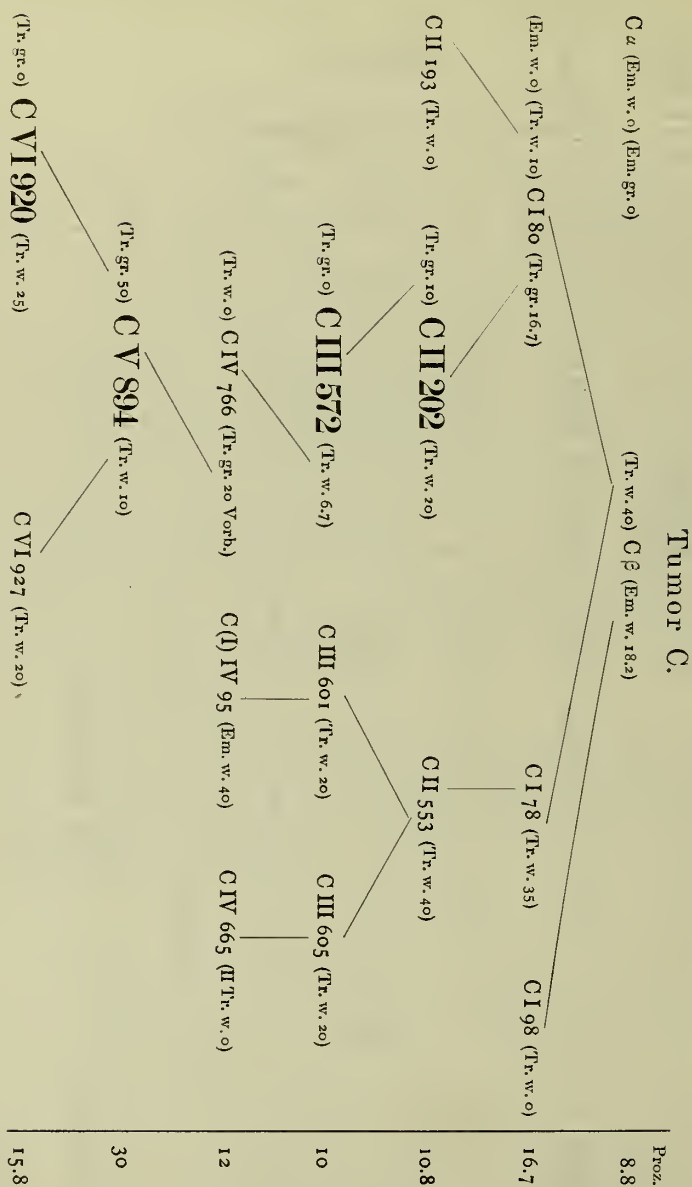
Anhang.

1. Stammbäume der Tumoren.

Die Stammbäume enthalten außer der Bezeichnung der Geschwulst in runden Klammern die Angabe über die Impfart: Em. = Emulsion, Tr. = Transplantation, Tr. gr. und Tr. w. = Transplantation auf graue Mäuse und Transplantation auf weiße Mäuse usw. Vorb. bedeutet, daß die Tiere einer bestimmten Vorbehandlung unterzogen worden sind, Massen: bedeutet Massentransplantationsversuch. Die auf diese Angaben folgenden Zahlen beziehen sich auf die Verpflanzungsziffer (vgl. Tab. S. 71). Die Zeile A II 156 ist also folgendermaßen zu lesen: der Tumor A II 156 ist auf einer grauen Maus gewachsen und beim nächsten Versuch wieder sowohl auf graue und weiße Mäuse, auf jene mit 20 Prozent Ausbeute, auf diese mit 70 Prozent Ausbeute überpflanzt worden. Aus der ersten Gruppe stammt der auf grauer Maus gewachsene Tumor A III 244, aus der zweiten Gruppe der auf einer weißen Maus gezüchtete Tumor A III 255. Die grauen Mäuse sind durch fetten Druck hervorgehoben.

In der letzten Spalte befindet sich die Angabe über die prozentuale Impfausbeute sämtlicher Versuche der betreffenden Generation, gleichviel ob sie Emulsions- oder Transplantationsversuche, Übertragungen auf weiße oder auf graue Mäuse betreffen.


Stammbaum der Impfgenerationen.
Tumor A.
Proz.
A α (Em. w. 50)
(Em. w. 0) A β (Em. gr. 20)
A γ (Em. w. 0)
37.5
(Tr. w. 80) A I 1 (Em. w. 20)
(Em. gr. 0) (Em. w. 50) A I 7 (Tr. gr. 20) (Tr. w. 70)
(Em. w. 33) A I 9 (Tr. w. 80)
49.2
(Tr. w. 37.5) (Tr. gr. 50) A II 73 (Em. w. 43)
A II 156 (Tr. gr. 20) (Tr. w. 70)
(Tr. w. 0) A II 162 (Tr. gr. 0)
46
(Tr. gr. 0) A III 130
A III 136
(Tr. w. 55) A III 141 (Tr. w. Kälte 65)
A III 142 (Tr. w. 85.7)
A III 244 (Tr. w. 80) (Tr. gr. 6.7)
A III 255 (Em. w. 0)
40.9
(Tr. w. 100) A IV 371
(Tr. w. 60) A IV 234
A IV 531 (Tr. w. 25)
63.2
A V 269 (Tr. w. 60)
A V 270 (Tr. w. 80)
(Tr. w. 80) A V 266
A V 357 (Tr. w. 70) (Tr. w. Massen 100)
81.6
(Tr. w. Massen 80) A VI 512
(Tr. w. 60) A VI 514 (Tr. w. Massen 80)
A VI 483 (Tr w. 0)
A VI 835 (Tr. gr. 50)
A VI 838
65.2
(Tr. w. 50) A VII 639
50
(Tr. w. Massen 75) A VIII 667 (Tr. w. 0)
A VIII 669 (Saft w. 25)
33.3
A IX 412 (Tr. w. 75)
75
A X 678 (Tr. w. 50)
50
A XI 865 (Tr. w. 20)
20
A XII 1003 (Tr. w. 50)
50


Stammbaum der Impfgenerationen.
Tumor C.
Proz.
C α (Em. w. o) (Em. gr. o)
(Tr. w. 40) C β (Em. w. 18.2)
8.8
(Em. w. o) (Tr. w. 10) C I 80 (Tr. gr. 16.7)
C I 78 (Tr. w. 35)
C I 98 (Tr. w. o)
16.7
C II 193 (Tr. w. o)
(Tr. gr. 10) C II 202 (Tr. w. 20)
C II 553 (Tr. w. 40)
10.8
(Tr. gr. o) C III 572 (Tr. w. 6.7)
C III 601 (Tr. w. 20)
C III 605 (Tr. w. 20)
10
(Tr. w. o) C IV 766 (Tr. gr. 20 Vorb.)
C (I) IV 95 (Em. w. 40)
C IV 665 (II Tr. w. o)
12
(Tr. gr. 50) C V 894 (Tr. w. 10)
30
(Tr. gr. o) C VI 920 (Tr. w. 25)
C VI 927 (Tr. w. 20)
15.8

2. Tabelle der Verpflanzungsziffern von Tumor A, C, H, M.

Bezeichnung des Tumors	Verpflanzungsziffer in Prozenten (nur + Fälle)	Berechnet aus Versuch	Bemerkungen
A Aα	50	1—10	Emulsion
Aβ	20	10—20	Emulsion, weiß auf grau
Aβ	0	21—24	Emulsion
Aγ	62.5	25—32	Emulsion
A I 1	80	68—72	[1]
A I 1	20	73—77	Emulsion
A I 7	50	148—153	Emulsion
A I 7	20	154—163	weiß auf grau
A I 7	70	164—173	
A I 7	0	174—180	Emulsion, weiß auf grau
A I 9	80	104—118	
A I 9	33	119—121	Emulsion
A II 73	43	134—147	Emulsion
A II 73	37.5	122—129	
A II 73	50	130—133	weiß auf grau
A II 156	20	241—250	grau auf grau
A II 156	70	251—260	grau auf weiß
A III 130	0	611—630	grau auf grau
A III 141	55	301—320	
A III 141	65	361—380	Kälteversuch
A III 142	85.7	221—240	
A III 244	6.7	516—530	grau auf grau
A III 244	80	531—535	grau auf weiß
A III 255	30	381—400	Emulsion
A IV 234	60	261—270	
A IV 371	100	750—754	Massenversuch
A IV 531	25	351, 357—359	
A V 266	80	481—485	
A V 269	60	421—425	
A V 270	80	511—515	
A V 270	66.7	536—550	Kälteversuch
A V 357	86.3	780—789	mit Vorbehandlung
A V 357	100	795—799	Massenversuch
A V 357	70	830—839	
A V 357	100	810—817	mit Vorbehandlung
A V 357	100	820—829	mit Vorbehandlung
A VI 512	80	631—635	Massenversuch

[1] In den Versuchen ohne besondere Bemerkung wurde eine Transplantation von weißen auf weiße Mäuse vorgenommen.

Bezeichnung des Tumors	Verpflanzungs-ziffer in Prozenten (nur + Fälle)	Berechnet aus Versuch	Bemerkungen.
A VI 514	80	631—635	Massenversuch
A VI 514	60	636—640	
A VI 483	0	596—597	
A VI 835	50	909—914	weiß auf grau
A VII 639	50	667—670	
A VIII 667	75	412, 414—416	Massenversuch
A VIII 667	0	403—405	
A VIII 669	25	408—411	Saftversuch
A IX 412	75	677—680	
A X 678	50	860—874	
A XI 865	20	1000—1005	
A XII 1003	50	1046—1053	
C C α	0	53—62	Emulsion
C α	0	48—52, 63—67	Emulsion, weiß auf grau
C β	40	78—82	
C β	0	83—87	weiß auf grau
C β	18.5	93—103	Emulsion
C β	0	88—92	Emulsion, weiß auf grau
C I 78	35	551—570	
C I 80	0	181—188, 205—209	Emulsion
C I 80	10	189—198	
C I 80	16.7	199—204	weiß auf grau
C I 98	0	210—220	
C II 193	0	271—300	
C II 202	10	571—580, 586—595	grau auf grau
C II 202	20	581—585	grau auf weiß
C II 553	40	601—610	
C III 572	6.7	765—779	grau auf weiß
C III 572	0	760—764	grau auf grau
C III 601	20	656—660	
C III 605	20	661—665	
C IV 766	20	890—894	weiß auf grau, nach Vorbehandlung
C IV 766	0	885—890	
C (I) IV 95	40	671—675	Emulsion
C IV 665	0	554, 559, 663—670	nur als Zweitimpfung bekannt
C V 894	50	915—924	grau auf grau
C V 894	10	925—934	grau auf weiß
C VI 920	25	991—994	grau auf weiß
C VI 920	0	995—999	grau auf grau
C VI 927	20	980—989	

Bezeichnung des Tumors	Verpflanzungs-ziffer in Prozenten (nur + Fälle)	Berechnet aus Versuch	Bemerkungen
H H grau	0	426—435	grau auf weiß
H grau	5	436—455	grau auf grau
H I 451	80	935—949	grau auf grau
H I 451	70	950—959	grau auf weiß
H II 946	60	1006—1010	grau auf grau
H II 946	60	1011—1015	grau auf weiß
H II 950	80	1016—1020	weiß auf grau
H II 950	20	1021—1025	
M M	10	1026—1045	
M I 1038	7	1056—1069	

3. Literaturverzeichnis.

Apolant, H. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1904. Nr. 13 und 14.

Derselbe. Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. 1906.

Bashford, E. F. The growth of cancer under natural and experimental conditions. Scientific reports on the investigations of the imperial cancer research fund. Nr. 2. London 1905.

Derselbe. Illustrations of propagated cancer. The British medical journal. 26. Mai 1906.

Derselbe. L'état actuel de la question du cancer. Revue scientifique. Juni 1906. Nr. 22 und 23.

Bashford, Murray and Bowen. The experimental analysis of the growth of cancer. Proc. Roy. Soc. Series B. 1906. Bd. 78, S. 195—222.

Bashford, E. F. Fourth annual report of the imperial cancer research fund 1906. Autoreferat im Biophysikalischen Zentralblatt. Bd. II, Nr. 11 und 12. 1906.

Bashford and Murray. Carcinoma mammæ in the mouse. The lancet. March 1907.

Bashford, Murray and Cramer. The natural and induced resistance of mice to the growth of cancer. Proceedings of the royal Society B. Bd. 79. 1907.

Borrel. Épithélioses infectieuses et épithéliomes. Annales de l'institut Pasteur. Jahrg. XI. 1903.

Derselbe. Les théories parasitaires du cancer. Annales de l'institut Pasteur. T. XV. 1901. S. 49.

Ehrlich und Apolant. Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berliner klinische Wochenschrift. 1905. Nr. 28.

Ehrlich, P. Über ein transplantables Chondrom der Maus. Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. 1906.

Derselbe. Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen. Ebenda 1906. (Auch in Zeitschrift für ärztliche Fortbildung. III. Jahrg. 1906. Nr. 7.)

Haaland, M. Les tumeurs de la Souris. Annales de l'institut Pasteur. T. XIX. 1905.

Derselbe. Beobachtungen über natürliche Geschwulstresistenz bei Mäusen. Berliner klinische Wochenschrift. Juni 1907. Nr. 23, S. 713—719.

Hanau. Erfolgreiche experimentelle Übertragung von Karzinom. Fortschritte der Medizin. Bd. VII. 1889. S. 321.

Jensen. Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen. Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. XXXIV. 1903.

Michaelis, L. Experimentelle Untersuchungen über den Krebs der Mäuse. Medizinische Klinik. 1905. Nr. 9.

Derselbe. Über den Krebs der Mäuse. 1. Mitteilung. Herkunft, Bau und klinische Erscheinungen der Geschwülste. Ihre Übertragbarkeit. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 4. 1906.

Michaelis, L., und Löwenthal, W. Über den Krebs der Mäuse. 2. Mitteilung. 2. Die Histiogenese der Impftumoren. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 4. Heft 3. 1906.

Michaelis, L. a) Ein transplantables Rattenkarzinom. b) Versuche zur Erzielung einer Krebsimmunität bei Mäusen. Internationale Konferenz für Krebsforschung. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. V. 1907.

Michaelis, L., und Lewin, C. Über ein transplantables Rattenkarzinom. Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 15.

Moore and Walker. First report on the cytological investigation of cancer 1906. University of Liverpool and royal infirmary cancer research Laboratories. Liverpool.

Rülf, J. Das Problem des Krebses. Mit Rücksicht auf die von B. Fischer experimentell erzeugten atypischen Epithelwucherungen. Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 6 und 7.

Schöne, G. Untersuchungen über Karzinomimmunität bei Mäusen. Münchener medizinische Wochenschrift. Nr. 51. 1906.

Sticker, A. Spontane und postoperative Implantationstumoren. Münchener medizinische Wochenschrift. 53. Jahrg. Nr. 39. September 1906.

Derselbe. Übertragung von Tumoren bei Hunden durch den Geschlechtsakt. Berliner klinische Wochenschrift. Dezember 1906. Nr. 49.

Derselbe. Infektiöse und krebsige Geschwülste an den äußeren Geschlechtsorganen des Hundes. Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 78. 1906.

Velich, A. Beitrag zur Frage nach der Übertragbarkeit des Sarkoms. Wiener medizinische Blätter. Jahrg. 21. Nr. 45 und 46. 1898.

Westenhoeffer. Über das Wesen und die Natur der Geschwülste. Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 19.

Figurenerklärung.

Fig. 1. Weiße Maus (A II Nr. 113), welcher am 22. Januar zum erstenmal zwei Stückchen von Tumor A I Nr. 9 hinten unter die Rückenhaut, und am 4. Mai zum zweitenmal zwei Stückchen von Tumor A IV Nr. 234 unter die Nackenhaut implantiert wurden; am 24. Mai getötet. Geschwülste von der ersten Transplantation rot, von der zweiten Transplantation blau.

Fig. 2. Weiße Maus (A III Nr. 251), welcher am 5. April zum erstenmal zwei Stückchen von Tumor A II Nr. 156 hinten unter die Rückenhaut, und am 4. Mai zum zweitenmal zwei Stückchen von Tumor A IV Nr. 234 unter die Nackenhaut implantiert wurden; am 28. Mai getötet. Geschwülste von der ersten Transplantation rot, von der zweiten Transplantation blau.

Fig. 3. Weiße Maus (A III Nr. 252), zu gleicher Zeit und in gleicher Weise wie A III Nr. 251 behandelt; am 28. Mai getötet. Bezeichnungen wie in Fig. 2.

Fig. 4*a* und *b*. Gefrierschnitte durch die in Fig. 7 und 8 abgebildete weiße (*a*) und graue (*b*) Maus in querer Richtung durch den Rücken an der breitesten Stelle der Geschwulstmasse.

Fig. 5 und Fig. 6. Weiße Maus (A III Nr. 257), zu gleicher Zeit und in gleicher Weise wie A III Nr. 251 und 252 behandelt; alsdann wurden ihr noch zum drittenmal am 14. Juni zwei Stückchen von Tumor A V Nr. 270 unter die Bauchhaut implantiert. Am 13. Juli abgetötet.

Fig. 5. Rückenansicht.

Fig. 6. Bauchansicht. Geschwülste von der ersten Transplantation rot, von der zweiten Transplantation blau, von der dritten Transplantation gelb.

Fig. 7. Weiße Maus (H II Nr. 955), welcher am 21. März vier Stückchen des auf einer grauen Maus gewachsenen Tumors H I Nr. 451 unter die Rückenhaut implantiert wurden. Am 21. Juli getötet und photographiert.

Fig. 8. Graue Maus (H II Nr. 947), zu gleicher Zeit und in gleicher Weise wie die weiße Maus (H II Nr. 955) behandelt; ebenfalls am 21. Juli getötet und photographiert.

Berlin, gedruckt in der Reichsdruckerei.

Fig. 1.



A II 113.

Fig. 2.



A III 251.

Fig. 3.



A III 252.

Fig. 4.



a

b

a = H II 956. *b* = H II 947.

Oscar Hertwig und H. Poll: Zur Biologie der Mäusetumoren.

Taf. I.

Fig. 5.



A III 257.

Fig. 6.



257.

Fig. 7.



H II 956.

Fig. 8.



H II 947.

Oscar Hertwig und H. Poll: Zur Biologie der Mäusetumoren.

Taf. II.

Berlin, gedruckt in der Reichsdruckerei.